

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André JOUISSE

Né le 16 Octobre 1891, à Orléans,
Externe des Hôpitaux de Paris,
Médaille de bronze de l'Assistance Publique,
Croix de Guerre (3 citations).

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

L'ALLYLTHEOBROMINE

Président : M. POUCHET, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1920

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

87

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André JOUISSE

Né le 16 Octobre 1891, à Orléans,
Externe des Hôpitaux de Paris,
Médaille de bronze de l'Assistance Publique,
Croix de Guerre (3 citations).

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

L'ALLYLTHEOBROMINE



Président : M. POUCHET, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1920

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSEUR M. POUCHET
PROFESSEURS MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO.
Physiologie.	Ch. RICHET
Physique médicale.	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BESANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale.	W.
Pathologie chirurgicale.	N.
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique.	CARNOT
Hygiène.	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	} ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance.	
Clinique des maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DUPRÉ
Clinique des maladies du système nerveux.	JEANSELME
Clinique des maladies contagieuses.	P. MARIE
Clinique chirurgicale.	TEISSIER
Clinique ophtalmologique.	} DELBET LEJARS
Clinique des maladies des voies urinaires.	
Clinique d'accouchements.	HARTMANN
Clinique gynécologique.	GOSSET
Clinique chirurgicale infantile.	DE LAPERSONNE
Clinique thérapeutique.	LEGUEU
Clinique oto-rhino laryngologique.	} BAR COUVELAIRE
	BRINDEAU
	J. L. FAURE
	Aug. BROCA
	VAQUEZ
	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.	GUENIOT	LERI	RICHAUD
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBÉ (HENRI)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Ancien Interne en pharmacie des Hôpitaux de Paris.

A MA MÈRE

Toute ma reconnaissance pour son dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine.

Hommage de dévouement et de reconnaissance pour le si bienveillant accueil que j'ai reçu dans son service au début de mes études en 1911, 1912, 1914.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

- MM. le Docteur LAUNAY (Maison Dubois).
le Professeur RECLUS (*in memoriam*) Hôtel-Dieu.
le Docteur ROCHON-DUVIGNAUD (Laënnec).
le Docteur BOURCY (*in memoriam*) Laënnec).
le Professeur ROGER (Hôtel-Dieu).
le Docteur GAILLARD (Lariboisière).
le Docteur COURTOIS-SUFFIT (Maison Dubois).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de Pharmacologie à la Faculté,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

La diurèse et les diurétiques.

Au cours de nos années d'externat dans les services de nos Maîtres, MM. le Professeur Roger, les Docteurs Courtois-Suffit, Rochon-Duvignaud et Launay, et de nos regrettés Maîtres, le Professeur Reclus et le Docteur Bourcy, nous avons été frappé par ce fait que, parmi les nombreux diurétiques couramment employés, il en était bien peu dont on put attendre un effet immédiat certain et qui puissent être administrés sans déterminer des phénomènes d'intolérance.

La théobromine qui, d'après Huchard, est le plus fidèle, le plus constant et le plus actif des diurétiques, n'est pas sans présenter elle-même de nombreux inconvénients, en particulier en raison de ce fait qu'elle est souvent mal tolérée par les malades. Un travail récent de Richard Saint-Yves, étudiant au point de vue chimique et expérimental l'action d'un nouveau médicament diurétique, l'allylthéobromine, nous a incités à reprendre et à continuer cette étude à un point de vue purement clinique et ce sont les résultats de ces recherches que nous exposerons dans ce travail.

Le médecin a, pour sa pratique journalière, de nombreux diurétiques à sa disposition. Nous ne ferons que rappeler parmi

ceux-ci les plantes telles que le chiendent, la queue de cerise, les stigmates de maïs, tous produits connus depuis si longtemps et qui ne sont que des *diurétiques indirects*, puisqu'ils provoquent la diurèse, non par leur action rénale, mais en augmentant la pression sanguine.

Or, s'il paraît bien démontré, écrit M. le Professeur agrégé Richaud, qu'il existe un certain parallélisme entre la pression artérielle et la sécrétion urinaire, il ne paraît pas cependant qu'il y ait une relation étroite et absolue entre la pression sanguine générale et la quantité d'urine émise; car on a pu observer expérimentalement une augmentation de la pression artérielle, sans augmentation correspondante de la diurèse et inversement une augmentation de la diurèse sans augmentation correspondante de la pression artérielle. Rien ne prouve en effet que la pression au niveau des capillaires glomérulaires suive rigoureusement les variations de la pression dans les gros troncs artériels.

L'action des toni-cardiaques n'est donc pas constante, au point de vue de la diurèse, et, ainsi que l'a démontré Launder Brunton « si l'on élève la pression sanguine à l'aide de fortes doses de digitaline, la sécrétion urinaire s'arrête; ce fait serait dû à ce que l'action vaso-constrictive de ce médicament se fait sentir jusque dans les ramifications de l'artère rénale, ce qui équivaldrait à la ligature de celle-ci ».

Ce qu'il importe donc d'obtenir, au point de vue de la sécrétion urinaire, dit Richaud, c'est la pression locale dans les artères du rein.

Pour obtenir la diurèse par des moyens mécaniques, il faut donc employer soit des toni-cardiaques qui augmentent la pression sanguine et refoulent le sang vers le rein, soit des vasodilatateurs qui diminuent la pression, mais dilatent les vaisseaux du rein et y laissent affluer une plus grande quantité de sang; mais cette médication est assez délicate et difficile à employer en pratique; elle ne pourrait être supportée, dans certaines maladies du cœur en particulier que pendant un temps limité.

Les diurétiques directs ou rénaux sont des médicaments qui

agissent sans modifier sensiblement la pression sanguine. Les plus anciennement connus sont les nitrates de potasse et de soude, les acétates des mêmes bases et quelques végétaux, tels que l'asperge, le persil, le maïs, etc.... La lactose est également diurétique, mais elle ne détermine une polyurie intense qu'à la condition d'être introduite par la voie intraveineuse (Richet). Les médicaments de choix dans ce groupe des diurétiques directs semblent être les médicaments de la série xanthique et parmi ceux-ci la théobromine occupe la première place.

A cette division des diurétiques en deux groupes directs et indirects, d'autres auteurs, avec le Professeur Pic, de Lyon, opposent la classification suivante :

- 1° Diurétiques hydruriques;
- 2° Diurétiques chloruriques;
- 3° Diurétiques azoturiques.



Tableau comparatif du pouvoir déchlorurant de quelques diurétiques chez le lapin normal (BONNAMOUR et IMBERT).

I. — Les *diurétiques hydruriques* seraient ceux qui, théoriquement, n'élèvent la quantité totale de l'urine que par augmentation de l'eau, les éléments constitutants demeurant, d'une façon absolue et entre eux, dans les mêmes proportions que

dans l'urine normale, mais étant seulement plus dilués; à ce groupe appartiendraient l'eau et les tisanes dites diurétiques.

II. — Les *diurétiques chloruriques* seraient ceux qui, en augmentant la masse des urines, augmentent en même temps l'élimination du chlorure de sodium dans une proportion plus élevée que celle des autres éléments constitutants de l'urine. Ils seraient donc des diurétiques électifs pour le chlorure de sodium et ce groupe de médicaments comprendrait :

- a) Les diurétiques de la série xanthique.
- b) Les cardiotoniques.
- c) Les chlorures.

III. — Les diurétiques azoturiques parmi lesquels la scille, l'acide formique et les sucres.

Quelle que soit d'ailleurs la classification adoptée, il n'en reste pas moins vrai que, parmi ces médicaments les plus maniables et les plus efficaces sont ceux du deuxième groupe à savoir le groupe des xanthines et, nous allons voir quelle place tient parmi ceux-ci la théobromine que nous étudierons par comparaison avec l'allylthéobromine, aux points de vue chimique, pharmacologique et clinique.

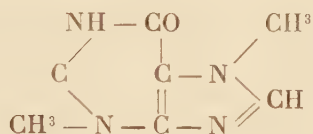
CHAPITRE II

LA THÉOBROMINE DANS LA SÉRIE XANTHIQUE

Chimie. — Pharmacologie.

Avantages et inconvénients.

La théobromine ou 3,7 diméthylxanthine a pour formule



isolée de la semence de cacao en 1841, par Woskaenserski, mise en lumière comme diurétique en 1888 par Schroeder, elle fut introduite dans la thérapeutique par Germain Sée en 1893. C'est une diméthylxanthine. Elle est la plus employée parce que pour la même action thérapeutique, elle présente le minimum d'inconvénients.

Les corps contenant un noyau xanthique ont en effet une action spécifique élective sur le rein qui en fait des diurétiques purs, directs, mais qui ne les rend pas tous maniables. C'est ainsi que la xanthine ($\text{C}^3\text{N}^4\text{H}^4\text{O}^2$) chef de groupe ne peut pas être employée, car elle provoque des hématuries.

Les monométhylxanthines, c'est-à-dire celles dont un H^1 est remplacé par le radical méthyl, comprennent trois corps iso-

mères et ne sont pas plus employés par suite de leur action diurétique faible et de leur insolubilité.

Les diméthylxanthines qui comprennent 1,3 diméthylxanthine ou théophylline ou théocine 1,7 ou paraxanthine 3,7 ou théobromine sont également à peu près insolubles et leur action nerveuse et cardiaque faible ou nulle.

La triméthylxanthine ou caféine est plus intéressante; elle produit une excitation du système central et secondairement une excitation du cœur et des vaisseaux analogue à celle de la strychnine; son action diurétique est plus faible que celle des produits précédents, mais elle est cependant assez marquée; c'est encore un produit peu soluble.

Mais de tous ces produits de la série xanthique, le meilleur au point de vue diurétique est sans conteste la théobromine qui constitue, suivant la formule de Huchard, le plus fidèle, le plus constant et le plus inoffensif des diurétiques. Elle s'emploie dans un grand nombre d'affections parmi lesquelles l'ascite, les épanchements pleurétiques, les œdèmes, les néphrites aiguës et chroniques et les intoxications, à cause de son action élective sur le rein.

Elle se présente au point de vue chimique sous forme de cristaux blancs de saveur peu amère, insolubles dans l'eau même bouillante, solubles dans les solutions alcooliques.

Sa solubilité peut être augmentée par son mélange avec des benzoates, des salicylates, des cinnamates alcalins; mais, dit le Professeur Pouchet, toutes ces combinaisons sont dissociées par des acides même faibles. De plus, en aucun cas, ces solutions ne doivent être employées en injections hypodermiques, elles sont irritantes, douloureuses et peuvent donner lieu à des abcès.

L'action physiologique de la théobromine se rapproche beaucoup de celle de la caféine, mais elle en diffère par sa toxicité moindre et par son action moins énergique sur les systèmes nerveux et musculaire. On a prétendu que la théobromine avait une action hypnagogue, notamment chez les cardiaques dyspnéiques. Huchard s'élève avec force contre cette opinion. Si la théobromine en effet permet aux cardiaques de retrouver le sommeil, c'est

d'une façon indirecte; en désintoxiquant l'organisme, c'est par la diurèse qu'elle diminue la dyspnée cardiaque d'origine toxique.

La théobromine agit faiblement sur l'appareil circulatoire, mais, par contre, elle est un diurétique beaucoup plus puissant que la caféine; elle agit presque uniquement comme excitant de l'épithélium rénal par suite de son élimination à l'état de monométhylxanthine. Un de ses inconvénients est d'être irritante pour les voies digestives et de provoquer souvent des nausées, des vomissements et de la céphalalgie, comme le remarque le Professeur Pouchet qui ajoute: « Les fortes doses provoquent des irrégularités, de l'accélération du pouls et de la cyanose » Si l'on considère en outre que la théobromine est insoluble et qu'elle ne peut donc être administrée qu'en cachets ou en suspension dans les liquides, on voit que son utilisation, du fait de l'intolérance gastrique et de son insolubilité, ne peut être généralisée à tous les malades qui devraient en bénéficier.

Il est nécessaire d'autre part, de préparer l'action diurétique de la théobromine soit en prescrivant la digitale, soit en provoquant une mise en train de la diurèse par le lait, les boissons abondantes et c'est ensuite seulement que la théobromine donnera toute la mesure de son action (Huchard).

La constatation de ces avantages réels de la théobromine avec ses inconvénients non négligeables devait conduire à rechercher un corps de la même série xanthique qui présenterait des qualités diurétiques égales sinon supérieures à la théobromine mais qui, de plus, serait mieux toléré par l'estomac, et surtout serait soluble ce qui permettrait son introduction dans l'organisme par la voie sous-cutanée ou endo-veineuse. Ces recherches ont conduit à la préparation de l'allylthéobromine dont nous allons étudier maintenant les propriétés chimiques.

CHAPITRE III

L'ALLYLTHÉOBROMINE

(Etude chimique, pharmacologique, physiologique).

Nous avons exposé dans le chapitre précédent que la théobromine, du fait de sa constitution chimique, de son action sur l'épithélium rénal, sur le cœur, était un diurétique remarquable dont l'action était malheureusement jusqu'ici limitée du fait de son insolubilité et de l'intolérance que présentaient assez souvent les malades pour ce médicament.

L'allylthéobromine dont nous allons maintenant étudier les propriétés chimiques et pharmacologiques(1) est précisément une théobromine qui, tout en conservant les qualités et les effets de la théobromine ordinaire, est, de plus, soluble dans l'eau (solution neutre par conséquent injectable), ce qui supprime toutes les contre-indications résultant de l'intolérance gastrique et le praticien aura ainsi la faculté de pouvoir introduire ce médicament dans l'organisme par voie sous-cutanée, intramusculaire ou même intraveineuse.

L'allylthéobromine est l'allyl 3-7 diméthylxanthine ou 1 propényl 3-7 diméthyl 2-6 dioxypurine dont voici la formule :

(1) Comme notre thèse était à l'impression, un travail remarquable de M. le Professeur G. Pouchet a paru dans la Gazette des Hôpitaux, qui met définitivement au point les propriétés de ce corps.

Les premières recherches pharmacologiques concernant ce produit ont été effectuées chez le Professeur Cloetta, à Zurich, d'abord au point de vue de son effet diurétique, puis plus tard, au point de vue de son effet analeptique.

L'action diurétique a pu être mise en évidence chez des malades atteints d'hydropisies d'origine rénale ou cardiaque. L'administration du médicament était faite presque exclusivement par voie intramusculaire, les malades ne pouvant, dans la plupart de ces cas, être traités par voie gastrique par suite du mauvais état de leur estomac. Des doses journalières de 6 centimètres cubes données en trois fois par 2 centimètres cubes d'allylthéobromine furent parfaitement tolérées. Les injections étaient indolores et voici quelles furent les conclusions des premiers expérimentateurs : « L'allylthéobromine possède indiscutablement un effet diurétique qui s'est manifesté dans un grand nombre de cas. Les injections ont été indolores en général et quelquefois estimées faiblement douloureuses par quelques patients; il ne s'est jamais produit d'infiltrations ».

Les injections d'allylthéobromine ne sont pas plus douloureuses que celles de caféine et *le fait que l'on peut injecter la préparation plusieurs fois par jour et aussi plusieurs jours de suite* paraît être un avantage important et considérable sur tous les diurétiques injectables connus, d'autant plus que l'allylthéobromine a un excellent effet dans tous les cas où l'on peut encore espérer une action diurétique.

Voici la conclusion des travaux des premiers expérimentateurs :

L'action sur le cœur, la respiration et la diurèse a été étudiée principalement sur les cobayes. L'injection intraveineuse d'allylthéobromine est suivie d'une très courte période de dépression, puis d'une élévation très marquée de la pression sanguine. Cette augmentation de la pression est plus grande qu'avec la même dose de caféine, elle dépasse même celle du camphre et dure plus longtemps. La légère chute de pression observée au début ne s'est produite, semble-t-il, que sur les animaux narcotisés à l'hydrate de chloral et doit être attribuée sans doute à ce traitement.

Les essais comparatifs de l'action sur les ventricules droit et gauche avec la caféine, le camphre et l'allylthéobromine ont été surtout favorables à cette dernière préparation et ont montré qu'après une compression de l'aorte ou stase de la circulation pulmonaire, l'activité du muscle cardiaque était rétablie beaucoup plus vite après des injections d'allylthéobromine qu'après celles des autres médicaments ci-dessus.

L'examen expérimental de l'effet diurétique a offert plus de difficultés, car il est difficile de provoquer chez l'animal des œdèmes expérimentaux comparables à ceux qui se produisent en pathologie humaine.

On peut toutefois sur des animaux normaux comparer entre eux divers diurétiques. Des essais de cet ordre ont démontré que l'allylthéobromine possède indiscutablement une action diurétique. A la suite de cette constatation et après plusieurs essais divers, une méthode a été mise sur pied qui donne de bons résultats.

Des cobayes mâles narcotisés par l'administration de véronal sont soumis à une injection intraveineuse continue de solution de chlorure de sodium à 7 p. 1000. Une sonde est placée dans la vessie et l'on retire à intervalles réguliers l'urine au moyen d'une seringue de Pravaz, opération qui, après quelques exercices, peut être effectuée parfaitement. Grâce à cette méthode, on a remarqué que, dans les six premières heures, la quantité d'urine excrétée était loin de correspondre à la quantité de liquide injectée et que par conséquent pendant ce temps il y avait rétention des liquides dans les tissus et le sang.

Les essais avec les différentes préparations xanthiques ont démontré que la rétention de cet excès de liquide peut être très facilement modifiée de façon que dans la première demi-heure après l'administration de la préparation, presque tout l'excès de liquide, — 60, 70 centimètres cubes et plus — peut être éliminé; l'allylthéobromine est donc un diurétique chlorurique.

En ce qui concerne l'effet sur le centre respiratoire, les résultats avec l'allylthéobromine ont été excellents. Ni la caféine, ni la théobromine, ni la théophylline ne peuvent, même à assez

fortes doses, supprimer la paralysie du centre respiratoire provoquée par la morphine, alors que de petites doses d'allylthéobromine produisent cet effet très rapidement et d'une manière frappante.

Richard Saint-Yves, dans sa thèse, publie une expérience remarquable qui permet de comparer les valeurs diurétiques de l'allylthéobromine, de la caféine et de la théobromine et nous-même nous avons procédé à des expériences de vérification analogues qui ont confirmé pleinement les données exposées par cet auteur.

Deux lapins mâles, d'un poids à peu près égal, furent bien narcotisés et regurent, au moyen d'une burette, dans la veine marginale de l'oreille, une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1000 chauffée à 37°. L'injection fut poussée lentement et régulièrement. On introduisit dans l'urèthre du lapin lié à la table d'opération une fine sonde et l'on détermina la quantité d'urine excrétée à des intervalles définis en l'aspirant avec une seringue. Une heure et demi, deux heures après, on injecta aux animaux les diurétiques à comparer, puis après cessation de la phase oligurique, on réinjecta les mêmes préparations en les changeant pour chaque animal.

Dans les tableaux suivants, on pourra se rendre compte des résultats obtenus dans deux cas typiques tirés d'une série d'expériences qui, toutes, ont suivi le même cours :

Il ressort, de ces expériences, ajoute Richard Saint-Yves, que l'allylthéobromine possède une activité diurétique prononcée. En effet, tout de suite après l'injection de la préparation, commence une forte diurèse qui fournit, selon les réserves de liquide, dans les tissus, des quantités considérables d'urine. Il a été mesuré dans le courant du premier quart d'heure des quantités de 75 centimètres cubes et plus. En général, la diurèse de l'allylthéobromine se caractérise par un cours rapide durant le stade initial, pour diminuer graduellement et passer à l'état oligurique. Si l'on compare ces effets avec ceux de la caféine ou de la théobromine, on peut dire que deux centigrammes d'allylthéobromine par kilogramme d'animal causent un effet

ALLYLTHÉOBROMINE ET CAFÉINE

Lapin, A. 2.800 grammes.

Lapin, B. 3.000 grammes.

A chacun par kilogramme injection intraveineuse de 0 gr. 15 d'acide diéthylamine-diallyl-barbiturique.

HEURES	SÉRUMS	URINE
2 h. 45	—	évacuée
3 — 45	22 cmc.	2 cmc. 5
3 — 45	28 —	2 —
4 — 15	28 —	3 —
4 — 30	13 —	5 —

2 centigrammes d'allylthéobromine par kilogramme.

4 h. 45	11 cmc.	35 cmc.
5 —	40 —	32 —
5 — 15	11 —	17 —
5 — 30	9 —	5 —

3 centigrammes de caféine par kilogramme.

5 h. 45	13 cmc.	16 cmc. 5
6 —	10 —	2 — 5
6 — 15	16 —	3 —
6 — 30	10 —	1 — 5
6 — 45	—	0 — 5

HEURES	SÉRUM	URINE
2 h. 45	—	évacuée
3 — 15	22 cmc.	2 cmc. 5
3 — 45	28 —	5 —
4 — 15	28 —	14 —
4 — 30	13 —	9 —

3 centigrammes de caféine par kilogramme.

4 h. 45	11 cmc.	48 cmc.
5 —	10 —	22 —
5 — 15	11 —	12 — 5
5 — 30	9 —	7 —

2 centigrammes d'allylthéobromine par kilogramme.

5 h. 45	10 cmc.	25 cmc.
6 —	10 —	19 —
6 — 15	14 —	14 —
6 — 30	8 —	7 — 5
6 — 45	—	3 —

ALLYLTHÉOBROMINE ET THÉOBROMINE

Lapin A. 3.000 grammes.

Lapin B. 3.200 grammes.

A chacun par kilogramme 0 gr. 30 d'acide diéthylamine-diallyl-barbiturique.

HEURES	SÉRUM	URINES
2 h. 45	—	évacuée
3 — 15	38 cmc.	1 cmc. 5
3 — 45	36 —	3 — 5
4 —	30 —	2 —

10 centigrammes de théobromine par kilogramme.

4 h. 15	30 cmc.	27 cmc.
4 — 30	10 —	24 —
4 — 45	21 —	17 —
5 —	18 —	17 —
5 — 15	16 —	16 —

2 centigrammes d'allylthéobromine par kilogramme.

5 h. 30	16 cmc.	49 cmc.
5 — 45	20 —	31 —
6 —	14 —	24 —
6 — 15	—	9 —
6 — 30	—	7 —

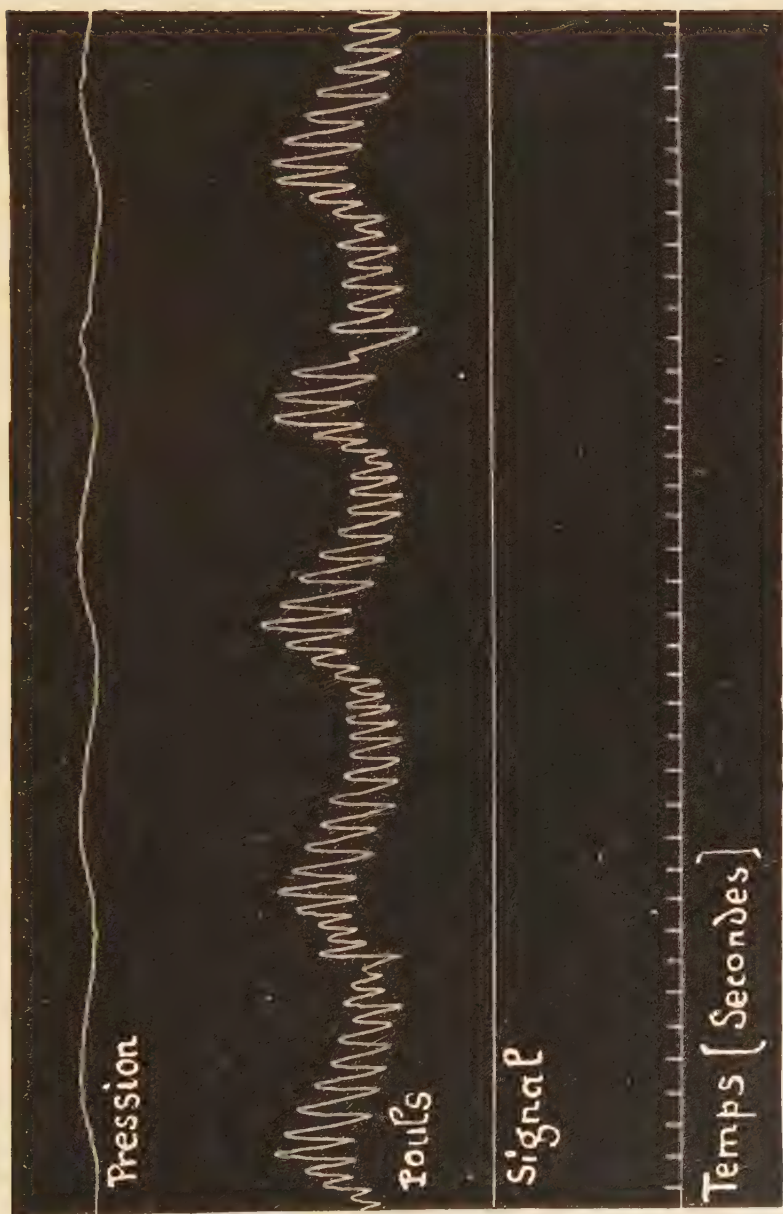
HEURES	SÉRUM	URINES
2 h. 45	—	évacuée
3 — 15	38 cmc.	1 cmc. 5
3 — 45	35 —	3 — 5
4 —	20 —	4 —

2 centigrammes d'allylthéobromine par kilogramme.

4 h. 15	20 cmc.	51 cmc.
4 — 30	10 —	30 —
4 — 45	21 —	12 —
5 —	18 —	7 —
5 — 15	16 —	4 —

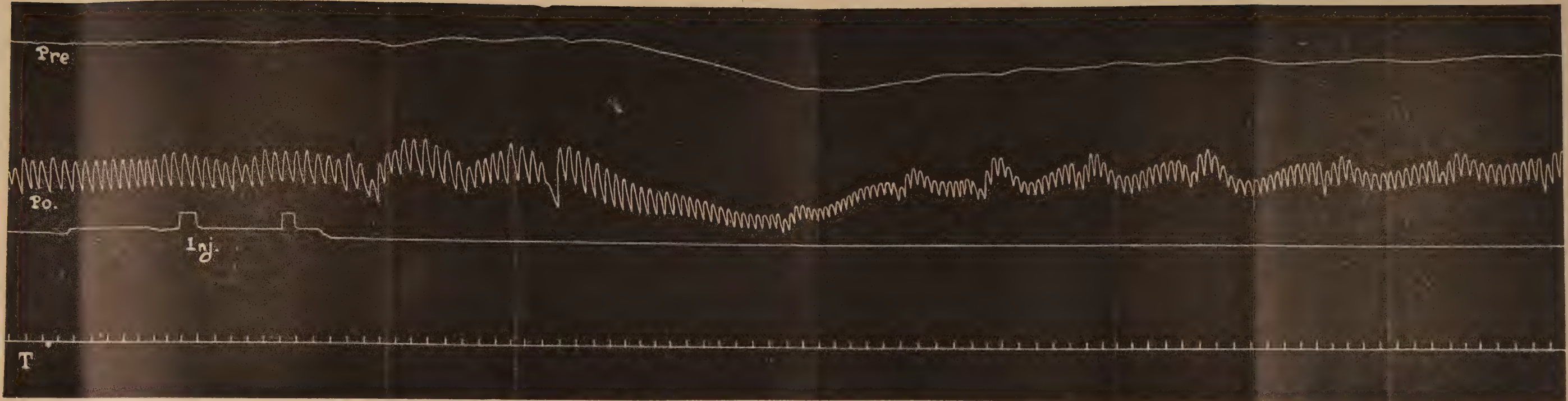
10 centigrammes de théobromine par kilogramme.

5 h. 30	16 cmc.	40 cmc.
5 — 45	20 —	10 —
6 —	14 —	15 —
6 — 15	—	16 —
6 — 30	—	10 —

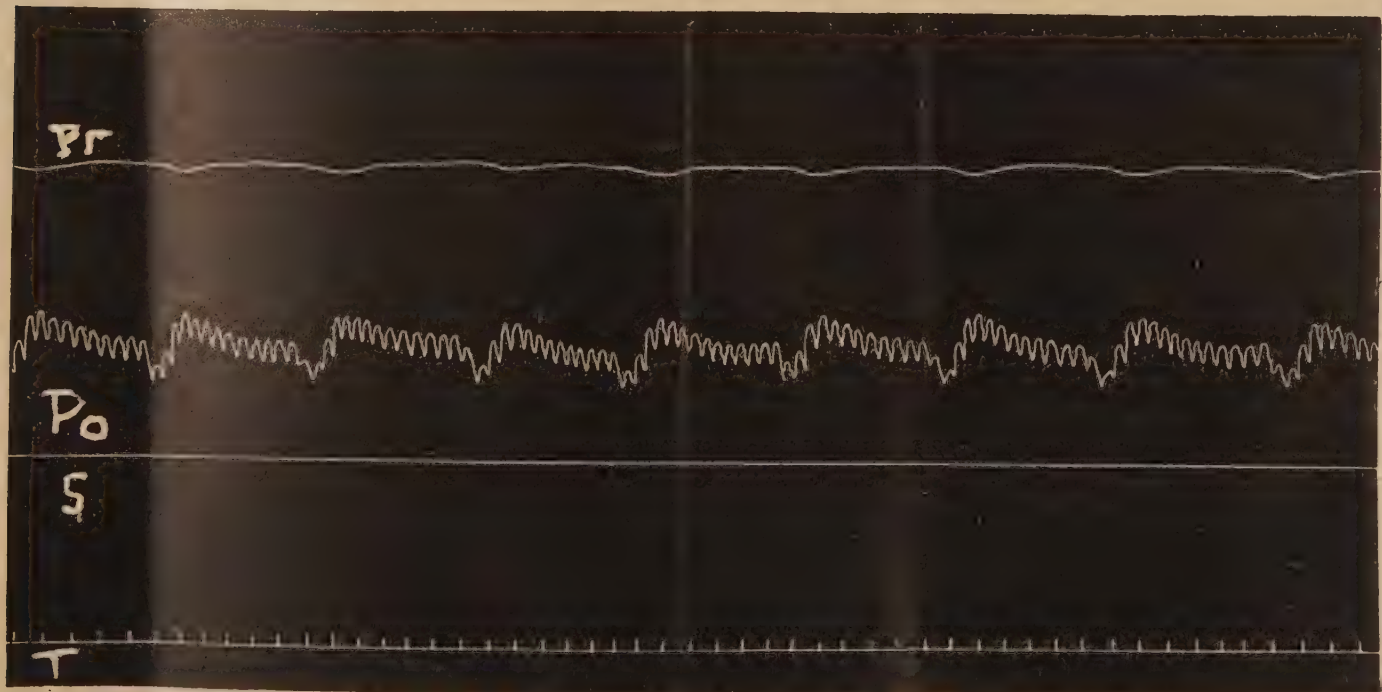


EXPÉRIENCE N° 4

4. Pression et pouls avant les injections.



2

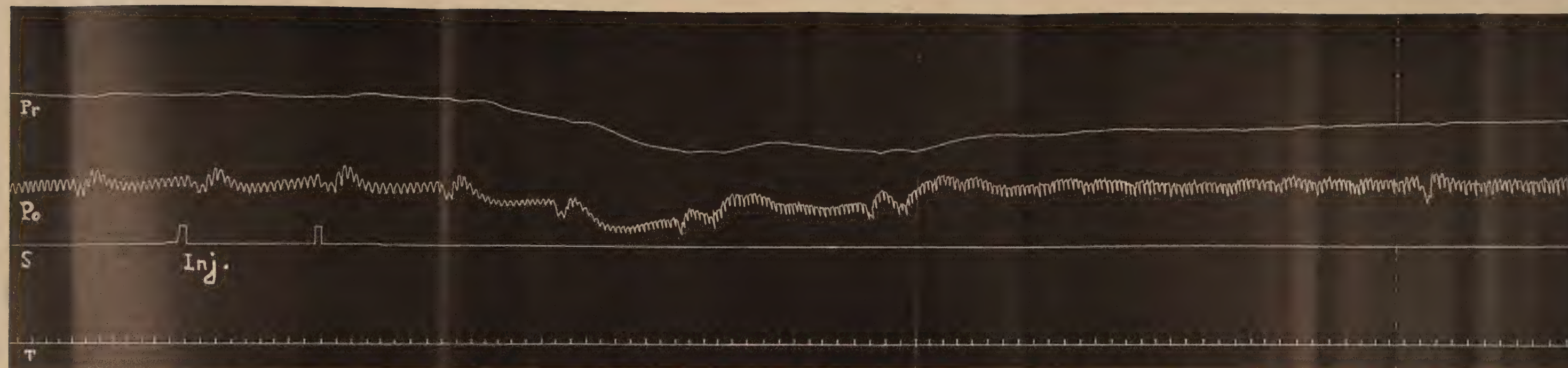


3

EXPÉRIENCE N° 1

2. Injection N° 4 de 0,10 ctg. d'allylthéobromine.

3. Tracé pris 5 minutes après la 2^e injection.

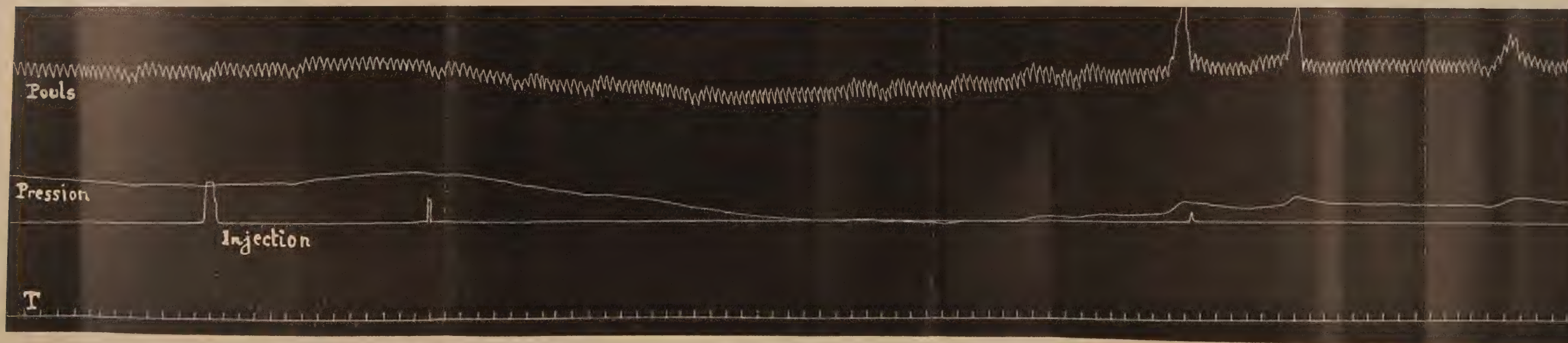


EXPÉRIENCE N° 1

4. Injection N° 4 de 0,30 ckg.
20 minutes après la 3^e.

5. Injection N° 5 de 0,30 ckg.
30 minutes après la 4^e.

Par suite de la baisse de la pression, la plume correspondant au sphygmoscope a dû être remontée au-dessus de celle du manomètre.



diurétique correspondant à celui de 3 centigrammes de caféine et de 10 centigrammes de théobromine.

En somme, l'excitation diurétique de l'allylthéobromine est plus forte que celle des deux autres préparations. Cela est prouvé non seulement par la quantité d'urine de la première phase, mais surtout dans la deuxième phase où l'allylthéobromine est encore capable d'exciter, plus fortement que les deux autres substances, le mécanisme diurétique fatigué.

Au point de vue tonocardiaque et respiratoire, l'allylthéobromine a été expérimentée par plusieurs auteurs et en particulier par Jung, Chef des travaux de physiologie à l'Ecole vétérinaire de Lyon en collaboration avec Richard Saint-Yves, auxquels nous empruntons les données physiologiques et expérimentales suivantes :

EXPÉRIENCE N° 1

11 Juin 1920. — Chien pesant 15 kgr. 500. Anesthésie au chloralose en injection intraveineuse. Pression artérielle et pouls pris à la carotide gauche (sphygmoscope de Chauveau).

Les injections d'allylthéobromine sont faites dans la jugulaire.

Pression de début : 18 centimètres. (Voir Pl. I).

I. — Injection de 0 gr. 10, légère augmentation de pression, puis chute très marquée avec accélération du cœur et diminution de l'amplitude systolique. La pression remonte lentement ainsi que l'amplitude du pouls, mais sans atteindre leur valeur initiale. (Voir Pl. II, tracé 2).

II. — Nouvelle injection de 0 gr. 10, cinq minutes après la première. Répétition des mêmes phénomènes, mais un peu moins forts. (Voir Pl. II, tracé 3).

III. — Cinq minutes après, troisième injection de 0 gr. 20. Rien à signaler.

IV. — Trente minutes après la première injection, nouvelle injection de 0 gr. 30. Avant l'injection, le cœur est toujours

régulier, l'amplitude du pouls diminuée. Après l'injection, chute très nette de pression et diminution considérable de l'amplitude du pouls. Contractions toniques et cloniques cessent rapidement, mais qui reparaissent à la moindre excitation. La respiration est ralentie. (Voir Pl. III, tracé 4).

Vingt minutes après cette injection, la pression artérielle est toujours basse (chute de 0 cm. 07 par rapport à la pression initiale), respiration toujours très ralentie, inspiration brusque, expiration prolongée avec pause.

V. — Trente minutes après la quatrième injection, nouvelle injection de 0 gr. 30, nouvelle chute de pression moins marquée que la précédente, probablement parce que la pression initiale est plus basse. Contractions cloniques et toniques comme dans l'injection précédente, mais moins violentes. (Voir pl. III, tracé 5).

Malgré la dose totale injectée (1 gr.) la mort ne survient pas, les troubles s'amendent peu à peu. Une demi-heure après la dernière injection, la respiration est devenue presque normale. la pression est toujours basse.

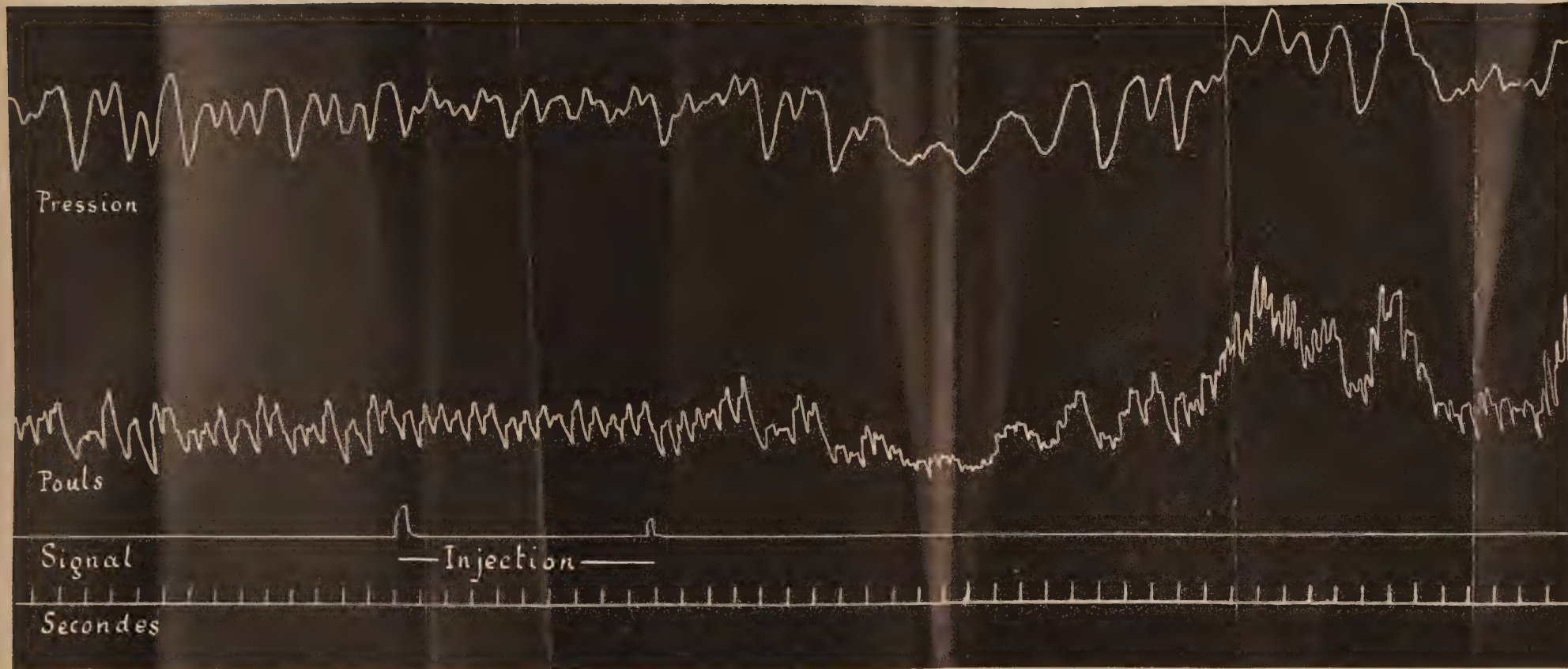
A aucun moment de l'expérience, il n'a été observé d'arythmie, mais seulement une diminution de la systole ventriculaire et une accélération du pouls.

D'après Richard Saint-Yves, cette chute considérable qui a suivi la première injection ne semble pas en rapport avec la diminution d'amplitude du pouls. L'allylthéobromine paraît donc agir comme un vaso-dilatateur puissant.

Au point de vue nerveux, la substance semble se ranger parmi les convulsivants à côté de la caféine avec laquelle elle a d'ailleurs une étroite parenté chimique. Toutefois les accidents convulsifs sont de courte durée (3 à 4 minutes) et ne se traduisent ultérieurement que par de l'hyperexcitabilité.

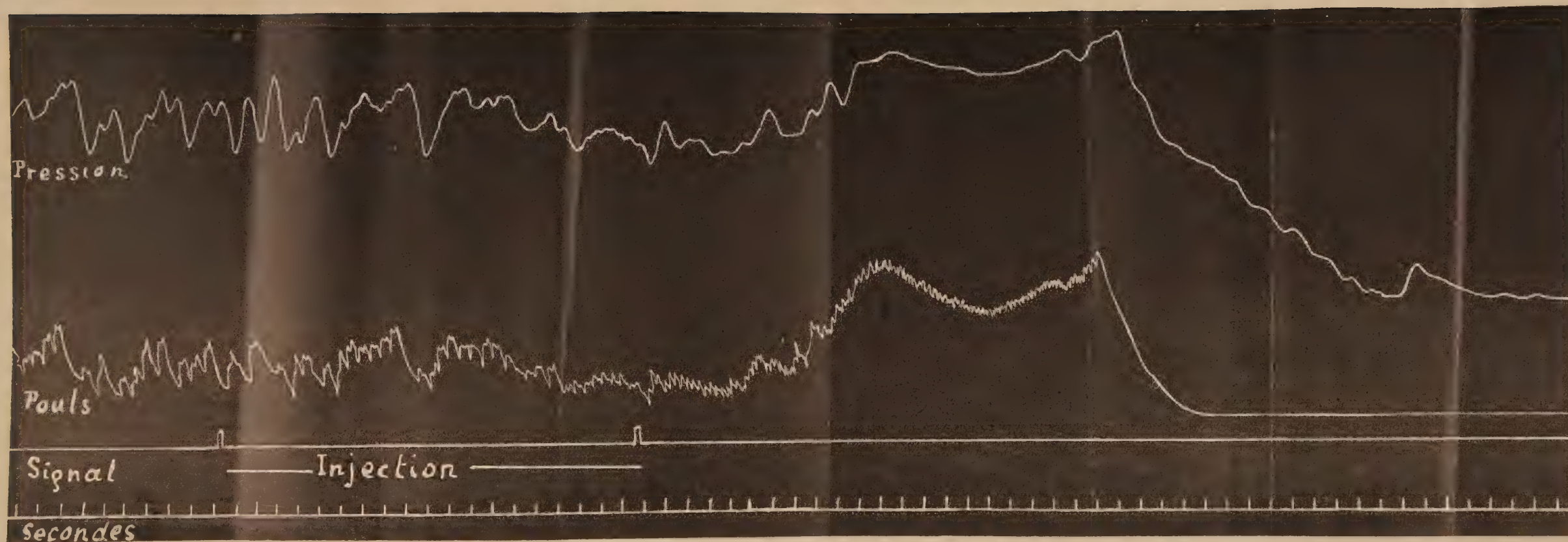
EXPÉRIENCE N° 2.

Cet auteur, pensant, avec raison que le chloralose étant un vaso-dilatateur, avait pu provoquer à elle seule ces phéno-



1

EXPÉRIENCE N° 2
1. Injection de 0,05 ctg. d'allylthéobromine.



EXPÉRIENCE N° 2

2. Tracé pris avec l'injection de 0,60 ctg. d'allylthéobromine.
Après une chute de courte durée la pression monte, le pouls s'accélère, puis le cœur s'arrête en systole.
L'animal meurt tétanisé.

mêmes, recommença, en collaboration avec Jung, une nouvelle expérience sans anesthésie, cette fois. Cette expérience est du 23 Juin 1920. Elle a été faite sur une chienne de 27 kgr. 400.

Pression artérielle et pouls pris à la carotide gauche (sphygmoscope de Chauveau). Les injections sont faites dans la jugulaire. Pression de 12 centimètres (douze). L'animal est très excité, n'étant pas anesthésié.

I. — Injection de 5 centigrammes. Légère chute de pression comme dans la première expérience, mais la pression revient rapidement à son point de départ. Le pouls est accéléré. (Voir Pl. IV).

II. — Injections de 10 centigrammes cinq minutes après la première. Répétition des mêmes phénomènes. L'animal présente à ce moment quelques défenses qui troublent le tracé.

III. — Injections de 20 centigrammes cinq minutes après la deuxième. Sous l'influence de l'injection, l'animal présente des phénomènes de défense volontaire assez violents qui amènent des irrégularités du tracé et des hausses de pression coïncidant avec les mouvements.

L'animal se calme. Au bout de quinze minutes la pression a légèrement baissé. Elle est à 11-1. Le cœur est toujours accéléré sans diminution de l'amplitude.

IV. — Injection de 30 centigrammes quinze minutes après la précédente. Le tracé est toujours analogue à ceux du début de l'expérience. L'injection est suivie de contracture très légère qu'on met en évidence en détachant une patte de l'animal. Cette contracture ne dure que quelques instants.

V. — Injection de 60 centigrammes quinze minutes après la dernière injection. La pression tombe légèrement pendant un temps très court, puis monte brusquement, le pouls devient excessivement rapide, et en quelques secondes, le cœur s'arrête en systole. L'animal meurt tétanisé. (Voir pl. V).

Voici les conclusions des auteurs : « En comparant les résultats de cette expérience avec ceux de l'expérience précédente, on remarque que la chute considérable de la pression ne s'est pas produite. On constate une baisse d'un centimètre après la

troisième injection. Dans ces conditions, il semble bien que les propriétés vaso-dilatatrices du chloralose soient, en partie du moins, la cause de la chute de 8 centimètres observée dans la première expérience.

Toutefois il y a lieu de se souvenir que, dans cette expérience, chaque injection avait déterminé une nouvelle chute de pression. De plus, il s'est produit dans les deux expériences une hémorragie abondante de la plaie après l'administration de l'allylthéobromine.

D'autre part, les défenses vigoureuses de l'animal non anesthésié et très excité ont certainement contribué dans l'expérience n° 2 à maintenir la hauteur de la pression de telle sorte qu'on n'a pu observer de baisse appréciable qu'à la troisième injection. Enfin l'augmentation de pression observée lors de la dernière injection n'est que l'expression sur l'appareil circulatoire de la tétanisation de l'animal.

Dans les deux expériences, nous constatons une accélération très marquée du pouls, mais sans la moindre diminution d'amplitude. On peut donc conclure à l'augmentation de la contractilité cardiaque.

A un autre point de vue, en rapprochant les doses totales employées dans les deux expériences, la dose totale de 1 gr. 25 utilisée dans l'expérience n° 2 est par rapport aux 27 kgr. 400 de l'animal, une dose inférieure à celle de 1 gramme ayant servi à l'expérience n° 1 sur un animal de 19 kgr. 800. La dose correspondante aurait dû être de 1 gr. 37. La mort qui survient avec la cinquième injection nous semble devoir être attribuée à la dose massive de 60 centigrammes injectée en une fois, ce qui serait en faveur, étant donnée la survie dans l'expérience n° 1 d'une élimination très prompte de la substance et d'une neutralisation très rapide de la toxicité quand les doses sont fractionnées. Donc pas d'accumulation.

Cependant il y a lieu de tenir compte, pour l'évaluation de la dose toxique de ce que celle de 0 gr. 60 a été administrée au chien n° 2 après qu'il avait déjà reçu 0 gr. 65 d'allylthéobromine en quatre injections et, si rapide que soit l'élimination, il

est permis de supposer que la dose de 0 gr. 60 qui l'a tué en fin d'expérience n'aurait pas été mortelle, si elle avait été injectée au début.

Nous signalerons enfin une dernière propriété de l'allylthéobromine : outre son action diurétique démontrée par les expériences rapportées ci-dessus, *l'allylthéobromine agit comme diurétique déchlorurant*. On en trouvera plus loin, au chapitre V des exemples non douteux.

Chez des malades atteints de rétention chlorurée avec gros œdèmes, nous avons observé après injection de petites quantités d'allylthéobromine (0 gr. 20 dans un cas) une augmentation rapide du taux des chlorures éliminés par les urines, pouvant atteindre plusieurs grammes par 24 heures.

C'est chez les brightiques, en particulier, alors qu'il est nécessaire de rendre au rein le plus vite possible sa perméabilité perdue pour les chlorures que l'allylthéobromine donne toute sa mesure et s'affirme comme le diurétique polychlorurique de choix.

En résumé : Si maintenant nous comparons les propriétés respectives de la théobromine ordinaire et de l'allylthéobromine, nous voyons que cette dernière préparation présente sur son aînée des avantages non douteux que l'on peut résumer dans les formules suivantes :

1° L'allylthéobromine est à la fois un diurétique polychlorurique et un analeptique voisin, par sa constitution chimique, de la caféine et de la théobromine, elle présente, rassemblés en une même substance les avantages inhérents à ces deux produits.

2° Elle est très peu toxique, puisque Richard Saint-Yves, à la suite d'une expérimentation rigoureuse, donne la dose de 0 gr. 059 par kilogramme d'animal et en injection intraveineuse, ce qui équivaldrait chez l'homme à 3 gr. 80 pour une seule injection, chiffre que l'on n'aura jamais à atteindre tout au moins en une seule fois, car par doses fractionnées elle peut être administrée à la dose de 7 gr. 80.

3° Elle est particulièrement active à doses faibles puisque, comme nous le verrons plus loin, la dose moyenne journalière d'allylthéobromine varie entre 0 gr. 20 à 0 gr. 40, mais peut atteindre 60 centigrammes et plus.

4° Elle est soluble dans l'eau et donne une réaction neutre ce qui permet de l'employer en injections hypodermiques et intramusculaires chez les malades qui présentent de l'intolérance gastrique. Ces injections sont indolores.

5° Il en est de même des injections intraveineuses, qui non seulement ne sont pas douloureuses, mais au cours desquelles on ne note aucun accident même lorsqu'une partie du produit est déposée en dehors de la veine. Ce dernier mode d'administration est donc d'un intérêt capital puisqu'il permet dans les formes graves d'agir d'une façon extrêmement rapide et efficace alors que l'administration du médicament par la voie buccale serait impossible ou trop lente et, d'autre part, chez les diabétiques et les malades infiltrés ou œdémateux, il donne la possibilité de recourir à un mode d'administration sûr, prompt et sans danger.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE

Nous basant sur les propriétés chimiques et pharmacologiques de l'allylthéobromine et sur les résultats des expériences faites sur les animaux, nous avons expérimenté l'allylthéobromine sous forme de solutions administrées par la voie buccale, sous forme de gouttes, et surtout sous forme de solutions stérilisées administrées par voie sous-cutanée, *intramusculaire* et intraveineuse. Nous avons pu, à la suite d'une observation prolongée et répétée sur de nombreux cas, faire les constatations suivantes :

Cliniquement on obtient avec l'allylthéobromine tous les résultats favorables qui ont été enregistrés avec l'emploi de la théobromine, mais de plus il semble que les phénomènes d'intolérance, et en particulier les vomissements sont beaucoup plus tardifs même à la suite de l'administration de solutions concentrées d'allylthéobromine et qu'ils sont totalement absents lorsqu'on procède par *injections intramusculaires*.

Nous avons employé, pour recueillir les renseignements qui vont suivre, la technique suivante :

Avant tout traitement par l'allylthéobromine les urines des malades ont été soigneusement recueillies pendant 24 heures et une analyse complète en a été pratiquée. Après examen clinique complet du malade et administration, si besoin était, de

traitement d'urgence, tels que scarifications, saignées, digalène, etc... le malade était soumis au traitement par l'allylthéobromine.

Après plusieurs essais d'injections sous-cutanées, nous avons abandonné cette technique pour la remplacer par les injections plus profondes *intramusculaires*. Les injections sous-cutanées sont, en effet, au dire des malades légèrement douloureuses et l'absorption du produit ne se fait pas aussi rapidement.

Les injections intramusculaires furent pratiquées dans la *région fessière à la face externe de la cuisse* et jamais les malades n'ont accusé la moindre douleur, de même que jamais on n'a observé de phénomènes locaux.

Dans certains cas graves, nous avons eu recours à l'injection intraveineuse. La technique de ces injections est celle que l'on pratique pour toutes les injections analogues. Signalons seulement que, à l'occasion de plusieurs incidents de ponction, embrochage des veines, injections poussées en dehors du vaisseau, nous avons pu constater que ces erreurs de technique ne déterminaient aucun accident local et que, à part la légère douleur signalée à l'occasion des injections sous-cutanées, l'allylthéobromine se résorbait facilement sans déterminer aucun accident d'inflammation ou de nécrose.

Les ampoules employées étaient des ampoules de 2 centimètres cubes d'une solution d'allylthéobromine (Théobryl) dosée à raison de 10 centigrammes par centimètre cube. Nous avons atteint la dose de 60 centigrammes par 24 heures en injections intramusculaires et de 40 centigrammes en injections intraveineuses sans observer le moindre phénomène d'intolérance de la part du malade. En général, l'administration de ces doses se faisait par fraction de 20 centigrammes, matin, midi et soir.

Au cours du traitement, les urines ont été recueillies et mesurées régulièrement chaque jour. L'analyse en a été pratiquée plusieurs fois au cours du traitement. Au moment du départ du malade ou de la cessation des injections, on a procédé à un examen clinique complet et également à un examen complet des urines.

Voici quels sont les résultats que nous avons obtenus, en suivant cette technique :

Nous allons suivre dans l'exposé de nos résultats le même plan que celui qui a été proposé par Huchard dans ses études sur les diurétiques et cette méthode de travail s'explique facilement, puisque nous avons précisément voulu comparer dans toutes les éventualités cliniques l'allylthéobromine aux autres théobromines.

1° Au cours des *maladies de la nutrition* (goutte, rhumatisme chronique, obésité), il est hors de doute que l'action de l'allylthéobromine soit comme diurétique, soit par son action voisine de la caféine, soit comme agent désintoxiquant, donne des résultats intéressants.

Chez un malade obèse pesant plus de 100 kilogrammes, gros mangeur et gros buveur, aux tissus infiltrés de graisse et d'eau, nous avons pu, tout en instituant un régime peu sévère, obtenir une déshydratation rapide par l'administration de 40 centigrammes d'allylthéobromine par voie intramusculaire. Chez les gouteux, l'administration de ce produit amène également une diurèse très marquée.

2° Chez les *cardiaques*, l'allylthéobromine continue très favorablement l'action de la digitale et c'est chez ces malades qu'il est souvent indiqué d'avoir recours aux *injections intramusculaires* ou même intraveineuses, car beaucoup d'asystoliques présentent de l'intolérance pour la plupart des médicaments administrés par la voie buccale et de même qu'il sera indiqué dans les formes graves d'avoir recours aux injections intraveineuses de digalène, de même on pourra au bout d'une huitaine de jours après l'absorption de la digitale, continuer son action diurétique par la prescription d'allylthéobromine.

Les *épanchements liquides* (ascite, hydrothorax, hydropéricarde) qui sont le corollaire de l'insuffisance cardiaque sont également influencés par cette médication et disparaissent en général aussi rapidement que les œdèmes des membres. Dans les cas particulièrement irréductibles, cette régression, tout en étant plus lente, n'en est pas moins encore réelle. Il faut savoir

persévérer en administrant l'allylthéobromine à petites doses répétées.

3° Mais c'est surtout au cours des *affections des reins* que l'allylthéobromine donne toute sa mesure. Son action peut ne pas être toujours très nette dans les néphrites urémigènes avec azotémie, phénomènes nerveux, accidents toxiques, etc... Il faudra, dans ces formes, administrer l'allylthéobromine, comme d'ailleurs toutes les théobromines, avec précaution, car on a décrit chez ces malades quelques accidents d'intoxication caractérisés surtout par des phénomènes d'excitation cérébrale.

L'affection pour laquelle l'allylthéobromine est véritablement le médicament de choix est la *néphrite chronique hydropigène*, caractérisée par une rétention chlorurée souvent assez considérable, par de gros œdèmes marqués dans le tissu cellulaire des membres ou bien encore au niveau des séreuses viscérales (plèvre, péritoine, péricarde, etc.) Chez ces malades, on obtient par l'administration d'allylthéobromine de véritables résurrections par la voie intramusculaire aussi bien que par la voie endo-veineuse. On assiste alors à une débâcle urinaire avec élévation considérable du taux des chlorures dans les urines et diminution parallèle des œdèmes et des hydropisies.

4° Enfin, à titre accessoire, nous signalerons l'utilisation possible de l'allylthéobromine au cours des maladies infectieuses aiguës s'accompagnant d'oligurie; bien que, théoriquement, cette action soit contestable, il n'en est pas moins vrai que l'on peut obtenir assez souvent une augmentation de la diurèse par ingestion ou injection d'allylthéobromine, le médicament semblant alors agir suivant un mode analogue à celui de la caféine.

Les observations suivantes choisies parmi les plus démonstratives illustreront, mieux que de longues descriptions, les faits que nous venons d'exposer. Nous avons cru devoir reproduire également quelques observations d'autres auteurs qui viennent en effet confirmer le résultat de nos observations cliniques personnelles.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(Richard Saint-Yves.)

Néphrite chronique avec urémie.

M... Fleury, maître d'hôtel, 41 ans, entre à l'hôpital le 30 Mai 1920 pour troubles divers : céphalée, albuminurie, œdèmes.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 75 ans, mère morte à 32 ans, diabétique.

Antécédents personnels. — Éthylisme avoué remontant à une douzaine d'années.

M... ne s'est jamais plaint d'aucun malaise avant 1916. Mobilisé il fait campagne jusqu'au 10 Octobre 1916. A cette date se sentant atteint depuis quelque temps de faiblesse avec œdèmes des jambes, il se fait porter malade et est évacué. Finalement il est réformé en Octobre 1917 pour néphrite chronique; depuis l'état du malade s'aggrave de plus en plus; il se plaint d'œdèmes des jambes, de crampes dans les mollets; il a la sensation de pied mort des deux côtés.

Il y a deux mois ont apparu des vomissements du type aqueux survenant la nuit et surtout le matin. L'appétit était resté bon jusqu'à ces derniers jours.

Le 23 Mai, les symptômes deviennent brusquement plus sévères. A l'examen, on constate un œdème plus marqué de la paroi abdominale et un œdème mou, blanc des membres inférieurs; la respiration est haletante et saccadée et il ne semble pas y avoir de Cheynes Stokes.

La pointe du cœur bat dans le 6^e espace : rien d'anormal, à l'auscultation, pas de galop, le pouls est à 120 ; la tension : 16/12. Rien à signaler au point de vue nerveux.

Urine. — Les 21 et 22 Mai, on trouve un léger disque d'albumine ; il n'y en a plus le 23 ; point de sucre. Le malade qui signale avoir eu de la pollakiurie est actuellement oligurique ; la quantité est de 500 centimètres cubes.

Le malade est mis au régime lacté avec trois cachets de théobromine de 0 gr. 50.

Immédiatement apparaissent des phénomènes violents d'intolérance. M... avait dit d'ailleurs en avoir déjà absorbé antérieurement avec de très mauvais résultats. Il se plaint de céphalée, de nausées et se montre très agité.

Au second cachet apparaissent des vomissements et il faut suspendre le médicament.

Le 24 Mai, le malade présente un état lipothymique qui dure plusieurs heures. On pratique une saignée de 550 grammes. L'analyse du sérum sanguin donne 1 gr. 70 d'urée par litre.

Le 25 Mai, nous lui faisons une injection intramusculaire de 0 gr. 50 d'allylthéobromine. Le malade la supporte parfaitement et ne se plaint d'aucun trouble. La quantité d'urine qui était de 400 centimètres cubes le 24 est de 500 centimètres cubes le 25 au moment de la première injection.

Le 26, la diurèse est passée à 1.100 centimètres cubes ; nous faisons une injection de 0 gr. 50 le matin et une seconde de 0 gr. 50 également le soir. Aucun accident.

Les 27, 28 et 29 Mai nous continuons la médication à la même dose

DATES	QUANTITÉS En litre.	ANNOTATIONS
22 Mai 1920	0,400	
22 — —	0,500	
24 — —	0,400	
25 — —	0,500	Allylthéobromine intramusc., 0 gr. 50
26 — —	1,100	— — 1 —
27 — —	1,700	— — 1 —
28 — —	1,000	— — 1 —
29 — —	1 500	— — 1 —
30 — —	1,500	
31 — —	1,300	
1 ^{er} Juin —	0,700	
2 — —	1,000	

que le 26, c'est-à-dire 1 gramme d'allylthéobromine par jour en deux injections.

La diurèse est notablement augmentée, et à aucun moment, nous ne constatons la moindre intolérance; la malade accuse seulement à l'endroit de la piqûre une légère sensibilité qui persiste une heure environ. L'œdème a diminué.

A partir du 27, nous suspendons les injections et la diurèse se maintient aux environs de 1.000 centimètres cubes, alors qu'elle n'était que de 400 à 500 avant le traitement.

Nous retiendrons de cette observation que le malade qui présentait une intolérance très marquée pour la théobromine n'a nullement été incommodé par les injections d'allylthéobromine que nous lui avons faites, malgré la dose très élevée que nous avons dû employer (1 gramme par jour), alors que nous pouvons généralement nous contenter de doses variant de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par jour pour obtenir une diurèse satisfaisante.

OBSERVATION II.

(Richard Saint-Yves.)

Ascite et œdème.

M. Charles, 76 ans, tourneur, entre à l'hôpital le 16 Avril 1920. Il vient pour ascite déjà ponctionnée, trois semaines avant son admission. Le médecin avait retiré deux litres de liquide.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Marié, a eu trois enfants, deux sont morts en bas âge d'affection inconnue; sa femme est morte. M... a toujours été bien portant; il signale seulement un peu de gastrite, il y a une trentaine d'années.

Il y a six mois, le malade s'aperçoit que son ventre augmente de volume, mais son état général reste toujours bon. A son entrée, le malade est essoufflé, peu amaigri et n'a pas de cyanose. A l'examen de l'abdomen, on trouve les signes d'ascite; le réseau veineux sous-cutané est peu accentué, le foie paraît gros et lisse, la rate n'est pas perçue. A l'auscultation des poumons, on trouve quelques sibilances disséminées; à la base gauche, léger timbre égophonique.

Le cœur est normal; la tension à l'entrée est de $= 18/10$.

Les membres inférieurs sont très œdématisés jusqu'à la racine; les urines sont rares, ne contenant ni sucre, ni albumine.

Le 10 Juin, le malade qui est au régime déchloruré prend 1 gr. 50 de théobromine par jour; celle-ci l'incommode un peu; sous son influence, il est prostré, il perd l'appétit; de plus, le médicament n'amène pas d'augmentation de la diurèse qui reste aux environs de 300 centimètres cubes. Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt; le pouls, un peu arythmique est à 92. T = 14/9.

Nous pratiquons une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'allylthéobromine; la théobromine en cachets est supprimée.

Le 11 Juin n'amène aucun résultat; nous faisons une nouvelle injection toujours sous-cutanée de 0 gr. 30. Même résultat négatif le 12.

Prenant une autre voie d'introduction, nous faisons ce jour une injection intra-musculaire de 0 gr. 20 et nous voyons le 13 Juin la diurèse atteindre 1.300 centimètres cubes.

Les injections intra-musculaires sont continuées les 13, 14 et 15 Juin à la dose de 0 gr. 30 et la diurèse atteint 1.700 centimètres cubes.

Le 16 Juin, le volume des urines est de 1.750. Nous suspendons les injections, la diurèse redescend un peu, mais se maintient aux environs de 1.500 centimètres cubes.

Dès le 13 Juin, l'œdème a disparu.

Le périmètre de l'abdomen qui était de 0 m. 89 le 10 Juin est de 0 m. 87 le 13; le malade a repris appétit et son état général est bon.

DATES	QUANTITÉS (en litres)	ANNOTATIONS
7 juin 1920	0,900	
8 — —	0,700	
9 — —	1,220	
10 — —	0,900	Allylthéobromine sous-cutanée, 0 gr. 20
11 — —	0,850	— — 0 — 30
12 — —	0,700	— intramusculaire, 0 — 30
13 — —	1,300	— — 0 — 30
14 — —	1,400	— — 0 — 30
15 — —	1,700	— — 0 — 30
16 — —	1,750	
17 — —	1,600	
18 — —	1,400	
19 — —	1,500	

DATES	VOLUMES	URÉE		NA CL		P ² O ⁵	
		24 heures	par litre	24 heures	par litre	24 heures	par litre
	(cme)	(gr.)	(gr.)	(gr.)	(gr.)	(gr.)	(gr.)
9 juin	1.220	15.54	12.74	2.56	2.40	2.14	1.76
11 —	850	10.84	12.88	2.88	3.39	1.78	2.40
14 —	1.400	11.92	8.52	5.06	3.62	1.51	1.08
16 —	1.750	14.99	8.57	3.46	1.98	2.00	1.48
18 —	1.400	15.32	11.61	2.46	1.87	2.05	1.56
21 —	1.380	19.05	13.81	6.94	5.03	2.40	1.74

Nous avons à retenir de cette observation que le malade a mieux supporté les piqûres que les cachets de théobromine; de plus, l'allylthéobromine, tout au moins par voie intramusculaire, a provoquée une diurèse durable et abondante alors que la théobromine n'avait donné aucun résultat.

OBSERVATION III.

(Richard Saint-Yves.)

Néphrite aiguë et pleurésie bacillaire.

M. S... Marie-Louise, 22 ans, entre à l'Hôpital le 19 Mai 1920, pour douleurs abdominales, maux de tête et œdèmes.

Antécédents héréditaires. — Père et mère bien portants; sa mère cependant a eu deux fausses couches; un frère est mort subitement à 6 mois et demi.

Antécédents personnels. — Rougeole et coqueluche dans l'enfance; n'a pas eu de scarlatine; une angine il y a trois ans. M. S... s'enrhume facilement. Mariée. Son mari est bien portant.

L'affection actuelle a débuté il y a cinq semaines par de l'œdème des jambes. Cet œdème diminua d'abord un peu, puis augmenta de nouveau et, au bout de huit jours, envahit les cuisses, les lombes et l'abdomen; il n'y a pas d'essoufflement.

Cet état persiste jusqu'au 17 Mai, date à laquelle la malade eut brusquement une douleur très vive dans l'hypocondre droit avec céphalalgie intense. La nuit suivante, elle eut des vomissements répétés. Dès l'apparition des douleurs abdominales, les urines devinrent extrêmement rares. Le médecin appelé par la malade porte le diagnostic de néphrite et de péritonite. M. S... est envoyée à l'hôpital.

A l'entrée, la malade présente de l'anasarque avec œdème très

marqué aux membres, à l'abdomen et aux lombes; la face est bouffie et la malade se plaint d'être essoufflée depuis la nuit précédente. La température oscille entre 38° et 38°5; le pouls est 116, la respiration à 32.

Les urines sont très rares; dans la nuit du 19 au 20, on recueille 250 centimètres cubes qui donnent un très gros disque d'albumine.

Dans l'aisselle droite existe une petite glande qu'un médecin a ponctionnée il y a quatre mois. Il en aurait extrait du pus. La peau est encore rouge à ce niveau. La malade n'a eu aucune plaie au membre supérieur correspondant.

A l'examen du cœur, le pouls est rapide, mais à l'auscultation, pas de bruit de galop. La pointe qui bat dans le cinquième espace est difficile à localiser; le premier bruit est un peu soufflant. La tension artérielle = 11, 5/8, 5.

Quelques jours avant son entrée, la malade a eu un point de côté à droite du thorax qui disparut après l'application de ventouses. A la percussion en arrière, submatité de la base gauche, diminution des vibrations, égophonie.

A l'abdomen, on trouve de l'ascite.

Le 21, on pratique une ponction exploratrice et on trouve un hydrothorax bilatéral; l'examen des liquides des plèvres donne :

Liquide de la plèvre gauche. — Peu de fibrine, coagulum en fils minces, très faible réaction de Rivalta, liquide incolore légèrement trouble. Examen microscopique : lymphocytes, 90 p. 100; cellules endothéliales, 8 p. 100; polynucléaires, 2 p. 100.

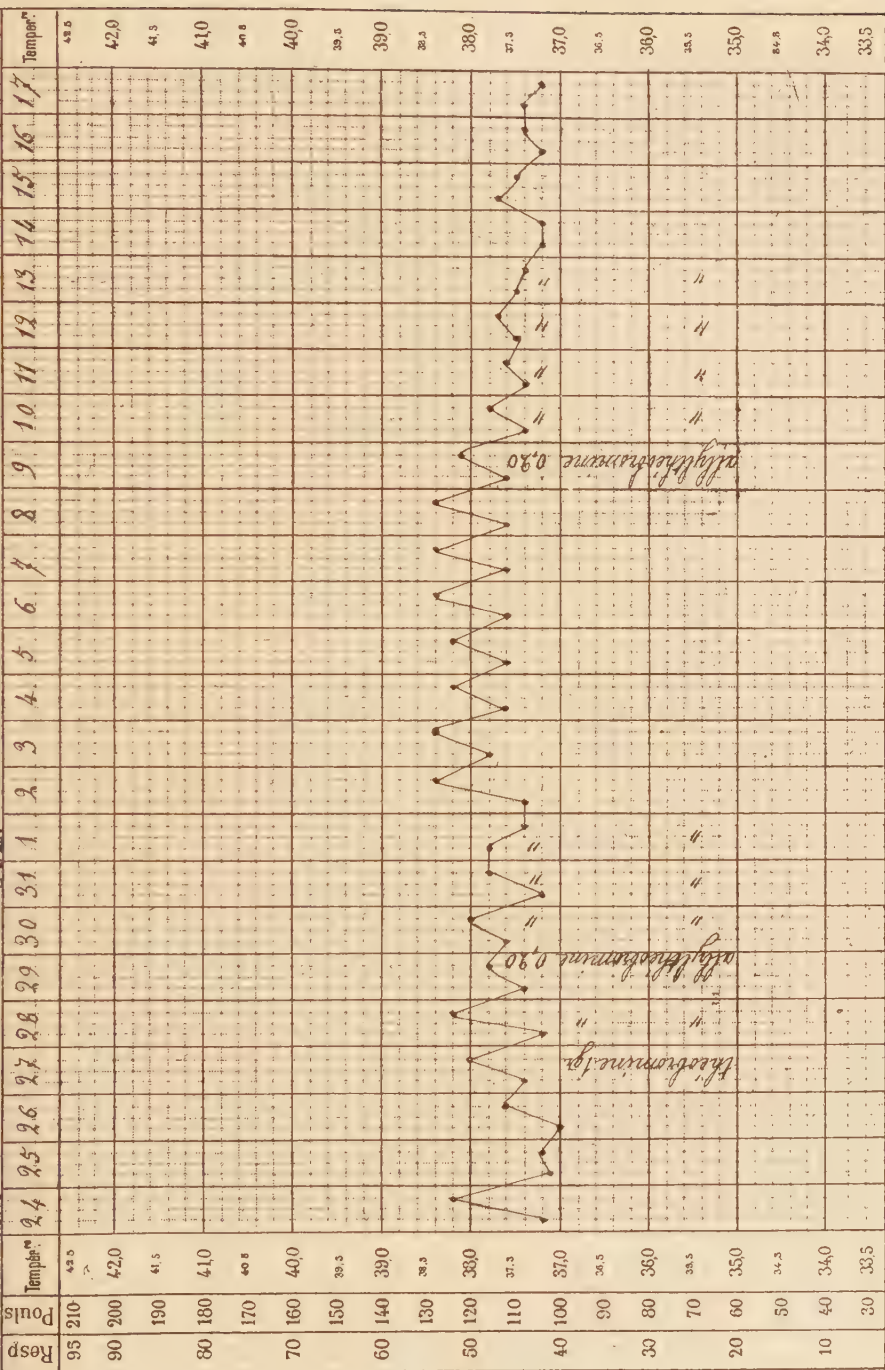
Liquide de la plèvre droite. — Beaucoup de fibrine; coagulum en masse, réaction de Rivalta très positive, liquide incolore et trouble. Examen microscopique : polynucléaires, 95 p. 100, cellules endothéliales, 4 p. 100, lymphocytes, 1 p. 100.

Le 27, on constate à l'auscultation de gros frottements pleuraux à la base droite; à la base gauche, obscurité respiratoire et, près de la colonne, un très léger souffle avec égophonie et pectoriloquie.

La tension = 11/8. La température ayant un peu baissé, on donne de la théobromine à la dose de 1 gramme. La malade est au régime déchloruré.

Ce médicament n'est pas très bien toléré et la température remonte à 38°2.

Le 29, la malade se plaint d'avoir eu la nuit un point très douloureux dans la fosse iliaque droite; le matin, le ventre est encore un peu douloureux, le toucher vaginal est négatif. A cette date, on supprime les cachets de théobromine que l'on remplace par une injection intramusculaire quotidienne de 0 gr. 20 d'allylthéobromine.



Observation III.

Malheureusement, survient une diarrhée qui empêche de recueillir les urines. Néanmoins, la température baisse jusqu'au 2 Juin, date à laquelle les injections sont supprimées. M. S... affirme avoir uriné bien davantage. L'œdème a beaucoup diminué. Le dosage de l'urée dans le sang qui était de 1 gr. 8 par litre le 24 Mai est de 0 gr. 82.

Le 9 Juin, on recommence les injections intramusculaires d'allylthéobromine pendant cinq jours.

Le 11, les œdèmes ont presque disparu; la tension = 10, 5/8; l'albumine est toujours très abondante, on en trouve 10 grammes par litre.

Le 14, le dosage de l'urée dans le sérum sanguin est de 0 gr. 51 p. 1.000.

DATES	QUANTITÉS (en litres)	ANNOTATIONS
7 juin 1920	1,100	} Allylthéobromine intramuscul., 0 gr. 20
8 — —	1,100	
9 — —	1,500	
10 — —	2,000	
11 — —	1,600	
12 — —	2,400	
13 — —	2,000	
14 — —	1,500	
15 — —	1,400	
16 — —	1,800	
17 — —	2,000	

La courbe de la température a de nouveau très nettement baissé pendant cette seconde série de piqûres; l'état de la malade est considérablement amélioré, il n'y a plus de trace d'œdème; elle est mise au régime commun, mais sans sel.

Cette observation nous montre que la médication théobromique, si difficile à appliquer dans les cas de néphrites aiguës, nous a été rendue possible, par voie intra-musculaire, avec de faibles doses d'allylthéobromine parfaitement tolérées et efficaces.

OBSERVATION IV.

(Richard Saint-Yves.)

Néphrite chronique avec poussée aiguë.

D... Etienne, 67 ans, chaudronnier. Entré à l'hôpital le 1^{er} Juin 1920 pour ulcère variqueux de la jambe droite et pour « les albumines ».

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade; pas de maladie vénérienne, pas d'alcoolisme; il boit un litre de vin par jour et de bien rares petits verres. Il a de la surdité professionnelle. Il a sa femme et ses deux enfants qui se portent bien.

Il y a 40 ans a débuté un ulcère de la jambe droite qui tient actuellement toute la circonférence du cou-de-pied à l'exception d'une bande cutanée longitudinale au devant du tibia. Cet ulcère s'étend sur une hauteur de plus d'un travers de main. Les bords en sont soulevés. On note des lésions éléphantiasiques du pied et du mollet.

Depuis plusieurs années, D... a de la pollakiurie nocturne.

Il y a trois semaines, le malade s'est mis à enfler des jambes, puis l'œdème est remonté progressivement jusqu'à la face et aux paupières. Il n'a pas eu de céphalée. A noter seulement quelques nausées, trois ou quatre jours avant son entrée à l'hôpital.

Actuellement, le malade est moins enflé; on ne retrouve de l'œdème assez considérable qu'aux membres inférieurs.

La pointe du cœur bat dans le sixième espace; le pouls est tendu et régulier : 64, la tension artérielle : 19, 5/12.

Aux poumons : sibilances et ronchus dans toute la hauteur du thorax en arrière; peu de dyspnée.

Rien à signaler à l'abdomen.

Les réflexes rotuliens sont impossibles à obtenir; le malade se raidissant. Les pupilles sont normales.

Les urines sont limpides et claires, mais rares, avec un très gros disque d'albumine.

En résumé, il s'agit d'une néphrite chronique évoluant probablement depuis fort longtemps sans incommoder le malade et caractérisée par une forte hypertension et un gros cœur sans bruit de galop et sans alternances. Le malade fait une poussée aiguë récente avec albumine massive et gros œdème de cause indéterminée.

D..., a, en outre, un ulcère variqueux bien ancien avec troubles trophiques du type éléphantiasique.

Dès son entrée, on administre au malade 1 gramme de théobromine par jour. Ce médicament est mal toléré. Le malade se plaint de céphalée, il dort mal et a vomi le 2 Juin au matin.

Le 3 Juin, on remplace la théobromine par une injection intramusculaire d'allylthéobromine que l'on continue quotidiennement jusqu'au 6 Juin inclusivement. Aucune intolérance.

Le 5 Juin, le malade est sensiblement amélioré; les œdèmes ont complètement disparu. Les urines sont abondantes, mais contiennent encore un gros disque d'albumine.

Malheureusement il est absolument impossible d'obtenir du malade qu'il se serve de son urinal de sorte qu'on ne peut avoir de renseignements précis sur la quantité d'urine journalière.

Le pouls est lent : 48. La tension artérielle : 19/8,5 alors qu'à l'entrée elle était de 19,5/12.

On ne trouve pas de signe d'insuffisance aortique. Après une courte marche dans la salle, le pouls monte : 68.

Le dosage de l'urée dans le sang donne 51 centigrammes.

Le 10 Juin, l'état du malade se maintient satisfaisant, la diurèse est toujours bonne et les œdèmes ne reparaissent pas.

Le 15 Juin, la tension est remontée à 19/12 mais l'état général est toujours bon.

Chez ce malade nous voyons que l'allylthéobromine nous a permis de vaincre l'intolérance pour la théobromine comme dans les observations précédentes.

De plus, il est à remarquer que, avec de très faibles doses du médicament, les œdèmes ont cédé très rapidement.

OBSERVATION V.

(Service de M. le Dr Comte.)

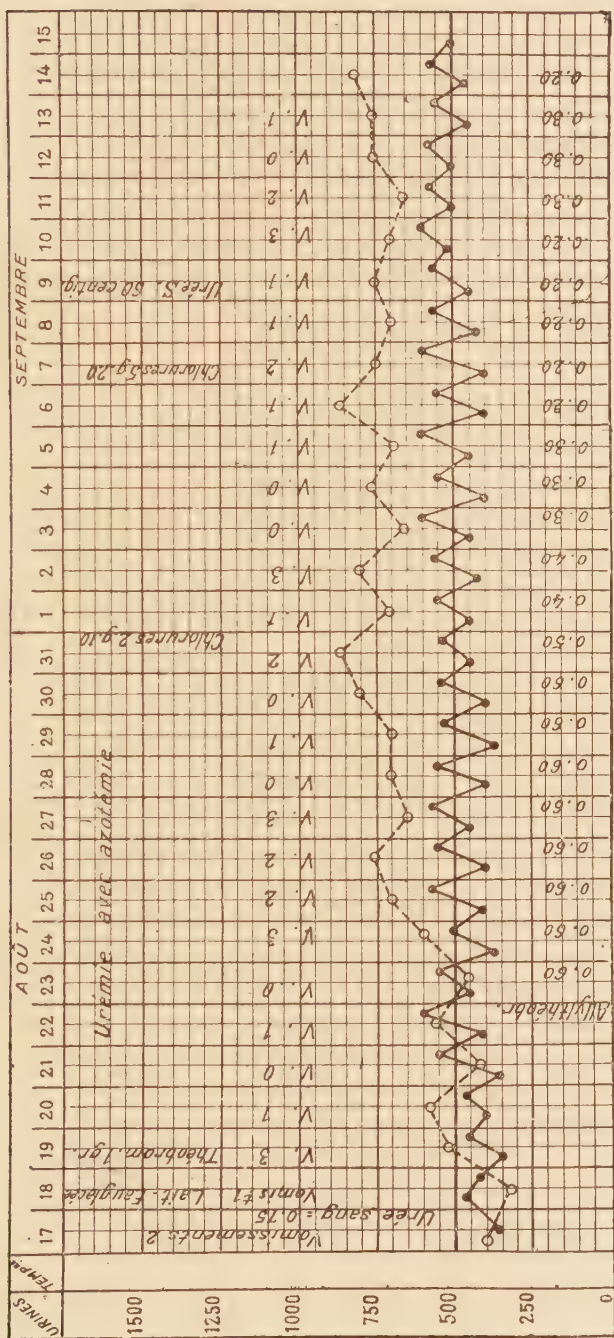
Urémie avec azotémie consécutive à un cancer de l'utérus.

Mme D..., entre à l'hôpital pour des vomissements et des douleurs dans l'abdomen, de l'albuminurie.

Antécédents personnels. — La malade a 59 ans, elle est mariée et n'a pas d'enfants.

Elle a été opérée en Janvier 1920 par le Docteur Labey d'un cancer de l'utérus, mais quelques mois après, elle fut prise à nouveau de vomissements, de douleurs atroces dans le ventre comme si on lui arrachait les intestins.

Elle a présenté en outre à plusieurs reprises des crampes dans les mollets, des fourmillements et on a constaté plusieurs fois une assez forte albuminurie.



Observation V.

Maladie actuelle :

La malade entre dans le service le 17 Août.

Nous constatons des pertes vaginales très fétides et une oligurie très marquée : 300-350 centimètres cubes par 24 heures.

Mme D..., se plaint en outre de violentes douleurs dans les reins.

Il s'agit évidemment d'une récidive d'un cancer utérin avec compression des uretères et du rectum chez une malade qui présentait déjà auparavant des signes de néphrite chronique.

Le malade présente en outre des vomissements porracés, verdâtres qui rendent toute alimentation impossible.

L'état général est très altéré.

Le dosage de l'urée sanguine donne 0 gr. 75 par litre. L'examen des urines révèle une albuminurie de 1 gramme par litre, le taux des chlorures éliminés est de 1 gr. 90 par litre.

Traitement :

Nous administrons à la malade du lait, du képhir glacé, mais elle vomit presque tout; nous essayons également de lui faire prendre des cachets de théobromine, la malade les rend aussitôt.

C'est alors que le 23 août, nous tentons une injection intramusculaire de 20 centigrammes d'allylthéobromine.

Cette injection étant bien supportée, nous la renouvelons au début de l'après-midi et dans la soirée.

Cette dose de 0 gr. 60, a été continuée les jours suivants et le taux des urines qui était de 300 grammes environ avant le traitement est passé à 750 grammes en moyenne. Il s'est produit trois vomissements le lendemain de la première injection, mais dans l'ensemble, ceux-ci n'ont pas augmenté.

Nous avons pu, le 3 septembre réduire la dose quotidienne d'allylthéobromine à 0 gr. 30, puis à 0 gr. 20 sans que l'élimination urinaire disparaisse.

Au moment où la malade sort de l'hôpital, la diurèse atteint 800 centimètres cubes par 24 heures.

Le chiffre des chlorures s'est élevé à 5 gr. 20 par litre.

L'urée sanguine est tombée à 0 gr. 60.

Cette observation vient confirmer ce que nous avons dit au sujet de la tolérance de l'organisme pour l'allylthéobromine; elle nous montre qu'on peut augmenter nettement la diurèse sans que les vomissements deviennent plus fréquents, ni plus abondants.

OBSERVATION VI.

(Service de M. le Dr Courtois-Suffit.)

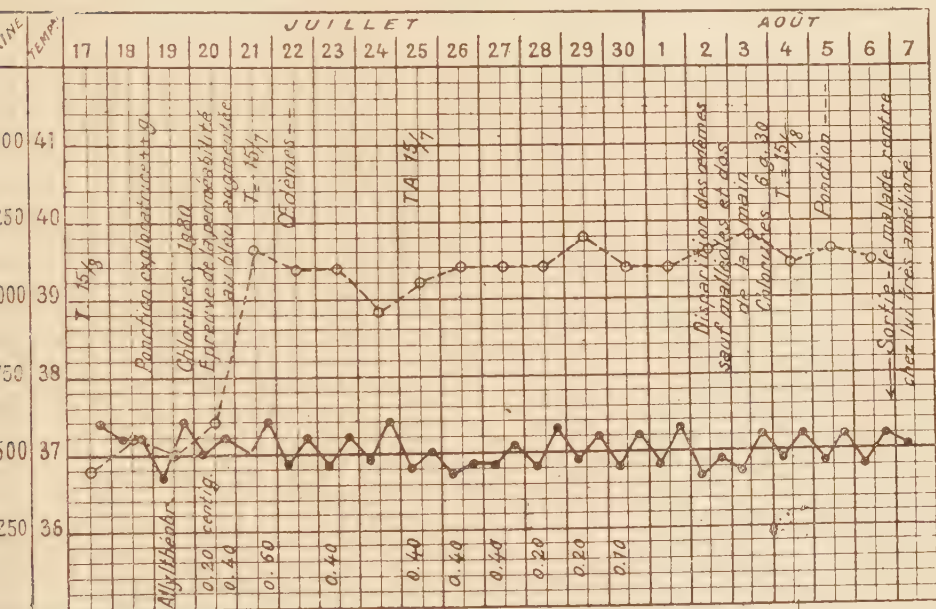
Néphrite chronique hydropigène.

Œdème des membres inférieurs. — Hydrothorax. — Oligurie.

R... Maurice, 46 ans, représentant de commerce. Entre à l'Hôpital le 17 juillet pour enflure des jambes.

Antécédents héréditaires. — Père mort de congestion ; sa mère se porte bien.

Antécédents personnels. — R... est marié, n'a pas d'enfants ; il avoue



Observation VI.

boire beaucoup depuis les petits verres le matin à jeun jusqu'aux apéritifs le soir, précédant des repas peu copieux car le malade n'a guère d'appétit et souffre depuis longtemps de l'estomac. Il a néanmoins accompli son service militaire et a été mobilisé comme garde des voies de chemins de fer.

Histoire de la maladie. — Le début des accidents remonte au mois de juin ; à cette époque, le malade vit ses pieds enfler le soir ; il est essoufflé au moindre effort et remarque qu'il urine très peu.

Puis avec une progression des œdèmes qui gagnent les jambes et les cuisses, la pâleur de son visage inquiète l'entourage du malade pendant qu'à la dyspnée de plus en plus vive se joignent des crises d'oppression qui obligent le malade à s'asseoir sur son lit la nuit.

Le malade entre le 17 juillet dans le service où nous faisons les constatations suivantes :

L'œdème a envahi les cuisses, le scrotum, l'abdomen ainsi que les doigts et le dos des mains.

L'examen des urines révèle une albuminurie variant entre 0 gr. 80 et 1 gramme; le malade élimine par jour 1 gr. 80 de chlorures.

Examen de l'appareil circulatoire. — Il n'y a pas de bruit de galop, mais le second bruit est nettement claqué.

La tension prise au Pachon donne 16 maxima, 8 minima.

Examen des poumons. — On trouve à la percussion une matité s'étendant depuis la base jusqu'à la pointe de l'omoplate gauche. Une ponction exploratrice ramène un liquide jaune clair sans éléments figurés.

Le Wassermann est négatif.

Le 20 juillet, après quelques jours de régime lacté, tisanes, nous commençons le traitement par l'allylthéobromine intramusculaire à la dose de 0 gr. 60; nous continuons les jours suivants à 0 gr. 40 et 0 gr. 60. Ces injections sont indolores et bien supportées.

Dès le 21 juillet, les urines passent de 700 grammes à 1.400 pour se maintenir entre 1.000 et 1.500 grammes les jours suivants pendant que nous assistons à la diminution rapide des œdèmes.

Nous avons continué ce traitement jusqu'au 30 juillet avec deux interruptions les 22 et 24 juillet. Les œdèmes disparaissaient presque complètement dès le 3 août; seuls, les malléoles et le dos de la main étaient encore un peu enflés.

A cette date, la tension au Pachon est de 15 maxima, 8 minima.

Les chlorures sont passés de 1 gr. 80 à 6 gr. 30 par litre.

L'épanchement a disparu complètement. Le malade rentre chez lui très amélioré.

Cette observation nous permet de constater que l'on peut faire disparaître assez rapidement de gros œdèmes et des épanchements en faisant un traitement d'allylthéobromine qui favorise l'élimination des chlorures.

OBSERVATION VII.

(Service de M. le Dr Courtois-Suffit.)

Asystolie.

M... Marius, entre à l'Hôpital le 20 septembre pour asystolie.

Antécédents personnels. — Ce malade est âgé de 63 ans. Représentant de commerce; il assure que cette profession l'oblige à aller fréquemment au café, où il boit de la bière et de nombreux apéritifs. Il n'a pas eu de maladies bien caractérisées. Marié, il est père de deux enfants qui se portent bien.

Maladie actuelle. — M... est incapable de prononcer une parole; il présente une cyanose du visage assez accentuée et est en proie à une vive agitation; par moments, il délire et tombe de son lit.

A l'examen du malade, on constate de gros œdèmes ayant envahi les membres inférieurs, le scrotum, la verge et la partie inférieure de l'abdomen. Cet œdème est dur, rouge, gardant pendant longtemps l'empreinte du doigt qui les déprime.

Le membre supérieur gauche est également très œdématié.

Le pouls bat à 120 pulsations.

Les urines se maintiennent aux environs de 500 grammes et contiennent de l'albumine.

Traitement. — Le 4 octobre, après deux jours de régime lacté, nous administrons au malade une purgation d'eau de vie allemande, et le lendemain, nous lui faisons prendre 10 gouttes de digalène. Ce traitement est continué les jours suivants, soit 50 gouttes de Digalène en 5 jours.

Le 10 octobre, le pouls s'est relevé à 100.

L'élimination des urines s'est améliorée (750 grammes en 24 heures).

Le 12 octobre, nous commençons les injections intramusculaires de 0 gr. 40 d'allylthéobromine par jour: l'état du malade continue à s'améliorer sensiblement.

La situation au 20 octobre est la suivante :

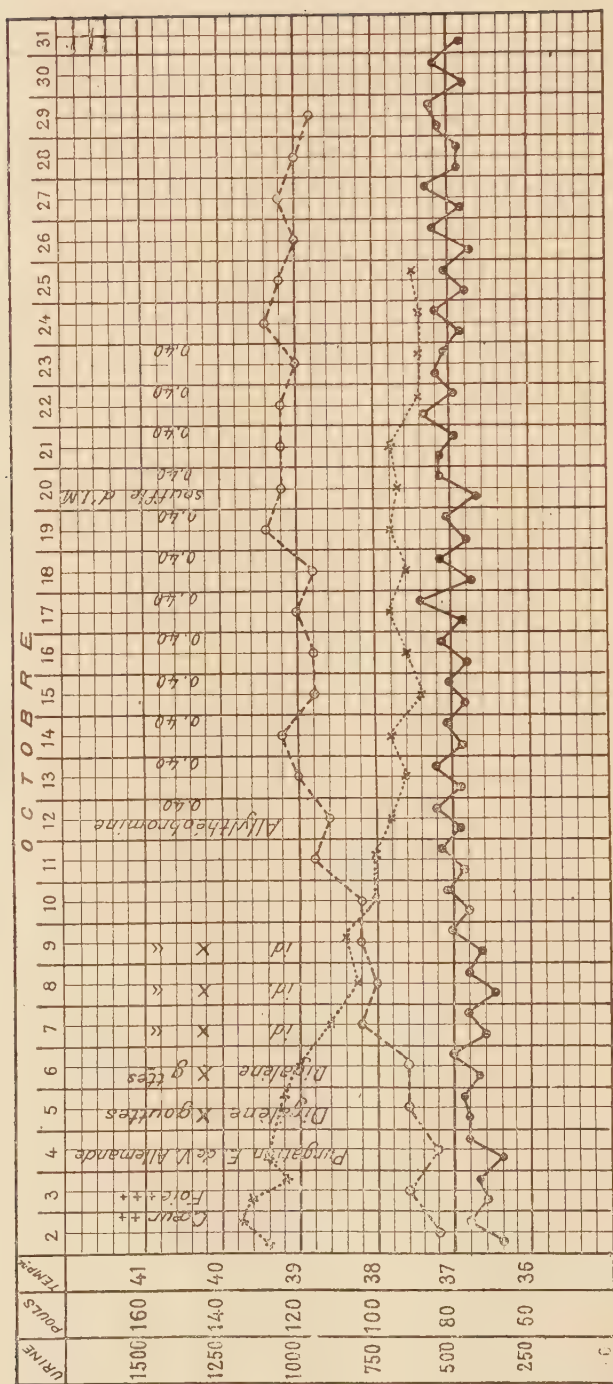
Le pouls bat à 92.

Les urines sont passées à 1.200 centimètres cubes.

L'auscultation fait entendre un souffle d'insuffisance mitrale qui n'était pas perceptible auparavant.

A la percussion, la matité cardiaque se sépare mieux de celle du foie qui a lui-même sensiblement diminué de volume.

Les œdèmes fondent peu à peu.



Observation VII.

Le malade quitte l'hôpital le 29 octobre, très amélioré, quoique non encore guéri.

DATE	POULS	URINES	ANNOTATIONS
2 octobre	120	550	Eau-de-vie allemande.
3 —	114	600	
4 —	124	550	
5 —	122	650	Digalène 10 gouttes.
6 —	118	650	
7 —	108	800	
8 —	104	750	
9 —	108	800	
10 —	96	800	
11 —	96	950	
12 —	90	900	
13 —	88	1 000	
14 —	90	1 200	Allylthéobromine intramusculaire 40 centigrammes.
15 —	84	900	
16 —	88	950	
17 —	90	1 000	
18 —	88	950	
19 —	94	1 300	
20 —	92	1 050	
21 —	94	1 050	
22 —	84	1 050	
23 —	84	1 000	
24 —	84	1 300	

Cette observation montre que chez les cardiaques après avoir remonté la tonicité du cœur à l'aide de la digalène, on peut encore favoriser la diurèse à l'aide de petites quantités d'allylthéobromine qui continuent le travail d'élimination des toxines et diminuent la fatigue du muscle cardiaque.

OBSERVATION VIII.

(Personnelle.)

Congestion pulmonaire. — Léger épanchement à droite.

M... Pierre, 36 ans, entre à l'hôpital pour un « chaud et froid ».

Cet homme jusque-là bien portant a été pris le 22 Septembre à la suite d'un refroidissement, de frisson violent, d'un point de côté très douloureux, en même temps que de dyspnée.

L'examen des poumons révèle la présence à la base droite de frotements pleuraux, accompagnés d'un léger souffle de matité. Nous lui donnons comme traitement une potion de Todd contenant 4 grammes d'acétate d'ammoniaque, et nous faisons de la révulsion à l'aide de ventouses sèches et de cataplasmes sinapisés.

Le taux des urines étant aux environs de 800 grammes, nous sommes conduits à faire un traitement d'allylthéobromine; nous pratiquons des injections intraveineuses de 20 centigrammes pendant 8 jours, que nous portons à 10 centigrammes les jours suivants. Entre temps, une ponction exploratrice pratiquée à la base droite ramène un liquide clair.

Les urines augmentent dès les premières injections d'allylthéobromine et passent dès le second jour à un litre pour atteindre 1.100 et 1.300 grammes les jours suivants.

Le malade est entré le 26 Septembre, après une médication révulsive du 26 Septembre au 1^{er} Octobre, nous utilisons l'allylthéobromine du 2 au 13 Octobre et nous assistons dès le 16 à la disparition des signes cliniques, suivie le 19 de la résorption du liquide.

Le malade est sorti guéri le 25.

Cette observation montre que l'allylthéobromine peut être injectée par la voie intraveineuse et que cette méthode semble favoriser l'élimination des épanchements qui disparaissent rapidement et complètement.

OBSERVATION IX.

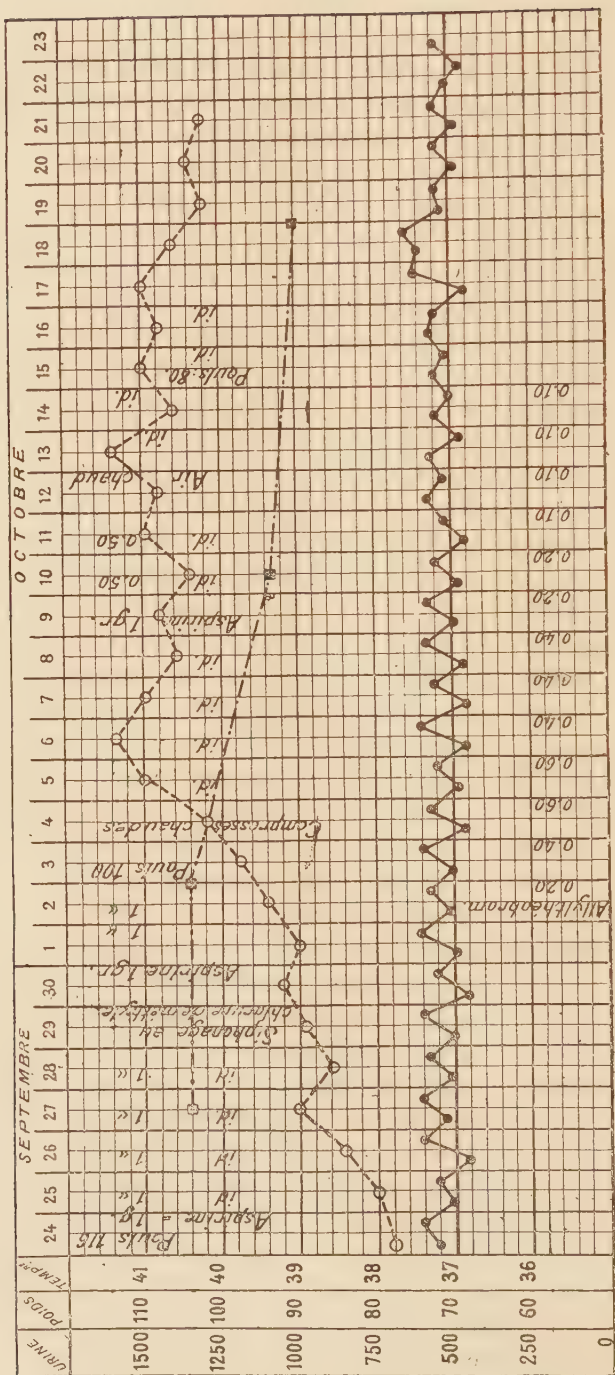
(Service de M. le Dr Courtois-Suffil).

Sciatique gauche. — Obésité.

S... Arménien, 36 ans, entre à l'Hôpital pour une sciatique rhumatismale gauche.

Cet homme gros mangeur, n'a jamais été malade, mais il est atteint d'une grande obésité. A son arrivée, il pèse 104 kilogrammes. L'affection dont il se plaint remonte au 15 septembre, date à laquelle il est resté assis sur un banc de pierre pendant toute une soirée. On ne trouve pas chez lui trace de syphilis et le Wassermann d'ailleurs est négatif. Il souffre en plus d'une constipation opiniâtre provoquant de violentes douleurs dans l'abdomen quand il fait des efforts.

Le cœur est faible. Le malade est atteint de tachycardie, son pouls



(b)servatio X.

bat à 100-120. Les urines sont assez peu abondantes entre 700 et 1000 grammes durant les premiers jours.

Nous essayons en plus du traitement habituel (aspirine, siphonage au chlorure de méthyle, air chaud) les injections d'allylthéobromine afin d'augmenter la quantité des urines et de remonter le cœur.

Nous employons l'allylthéobromine en injections intramusculaires dont voici les résultats.

DATES	QUANTITÉS (en grammes)	ANNOTATIONS
24 sept. 1920	700	Aspirine 1 gramme.
25 — —	750	
26 — —	850	
27 — —	1.000	
28 — —	900	
29 — —	1.000	
30 — —	1.050	
1 ^{er} oct. —	1.000	Allylthéobromine intramuscul., 0 gr. 20
2 — —	1.150	
3 — —	1.200	
4 — —	1.300	
5 — —	1.500	
6 — —	1.600	
7 — —	1.500	
8 — —	1.400	
9 — —	1.450	
10 — —	1.350	
11 — —	1.500	
12 — —	1.450	
13 — —	1.600	
14 — —	1.400	
15 — —	1.500	
16 — —	1.450	

Nous voyons donc que, sous l'influence de l'allylthéobromine, la diurèse a été portée aux environs de 1.500 grammes alors qu'elle se tenait auparavant au-dessous de 1.000.

Le poids du malade est descendu de 104 à 90 kilogrammes.

Le pouls a diminué de fréquence; il est à la fin du traitement aux environs de 80.

Cette observation nous montre que la diurèse produite par l'allylthéobromine est utile pour le cœur fatigué des malades obèses qui voient leur poids diminuer sensiblement, tandis que le muscle cardiaque soulagé retrouve sa contraction normale

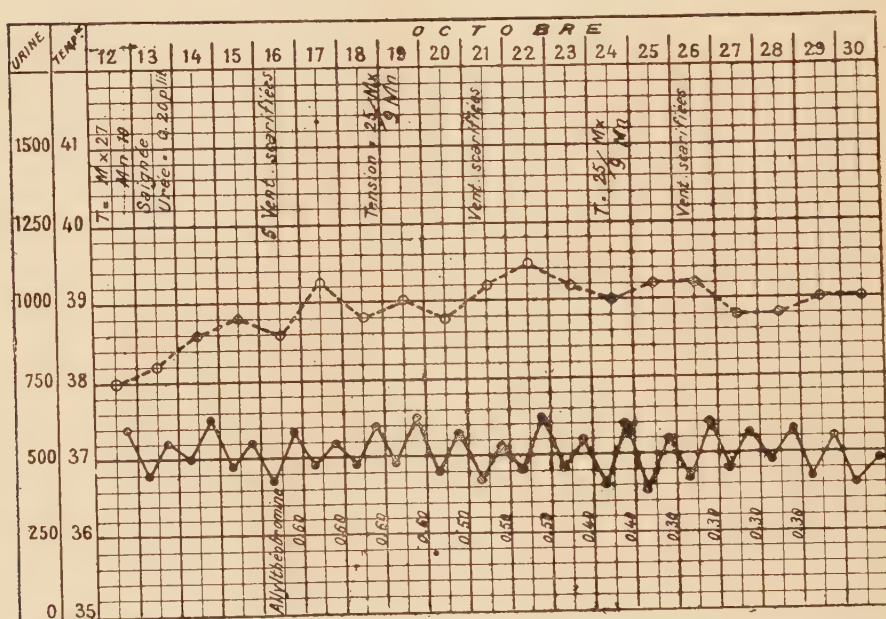
OBSERVATION X

(Personnelle.).

Néphrite chronique urémique.

W... russe, âgé de 56 ans, vient nous consulter pour des crises d'asthme avec dyspnée sine materia.

Antécédents héréditaires. — Ses parents se portaient bien, quand il les a quittés; il ne sait ce qu'ils sont devenus.



Observation X.

Antécédents personnels. — W... n'a jamais été malade; cependant il a subi l'iridectomie, il y a deux ans (cause d'inégalité pupillaire).

La maladie actuelle a débuté il y a trois mois, la nuit, par une crise de suffocation dont W. garde un souvenir angoissé; il souffre depuis ce temps d'étouffements et de palpitations.

L'examen du cœur au 12 Octobre ne révèle rien d'anormal.

Par contre, la pression artérielle est considérable; nous trouvons au Pachon 27 maxima, 10 minima.

Les urines sont claires; mais peu abondantes; 750 à 800 centimètres cubes par 24 heures. Il n'y a pas d'œdèmes.

Le 13 Octobre, nous faisons une saignée de 500 grammes environ; l'examen du sang donne 0 gr. 20 d'urée par litre.

Traitement. — Le 16 Octobre, nous commençons le traitement par l'allylthéobromine à raison de 0 gr. 50 pendant 4 jours; nous diminuons cette dose les jours suivants : 0 gr. 50 du 20 au 22, 0 gr. 40 les 23 et 24 Octobre et enfin du 25 au 28, injections de 0 gr. 30.

Nous faisons ces injections intramusculaires.

Entre temps, nous provoquons de nouvelles émissions sanguines à l'aide de ventouses scarifiées le 20 et le 26 Octobre.

Depuis le début du traitement, le taux des urines est passé de 800 centimètres cubes à 1.000 et 1.200 centimètres cubes, l'hypertension a rétrogradé, elle se trouve à 25 maxima, 9 minima; le malade se déclare très soulagé, ses crises s'espacent et diminuent d'intensité; il demande à quitter la clinique.

OBSERVATION XI.

(Personnelle).

Vertiges.

N. Albert, 36 ans, vient à la clinique, car il est tombé dans la rue et a perdu connaissance pendant deux heures le 12 septembre en sortant de l'atelier.

Il a d'abord été transporté dans une pharmacie et quand nous l'examinons, il ne persiste rien de cette crise.

Antécédents personnels. — N., est employé au gaz; il est marié, il a un enfant bien portant. Il a été atteint de la grippe en novembre 1918 et est resté fatigué depuis ce temps.

Maladie actuelle. — On ne trouve à l'examen rien de caractéristique, les pupilles réagissent, il n'y a pas de troubles des sphincters et aux membres inférieurs, pas de zones d'hypertension, ni d'anesthésie. Les réflexes sont normaux.

Le malade nie toute maladie vénérienne, et d'ailleurs rien ne permet de dépister la syphilis.

L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal; le pouls est à 76, la tension au Pachon est de 17 maxima et de 9 minima.

Il n'y a pas d'albumine, ni de sucre dans les urines; seulement une oligurie assez marquée : 700 à 800 centimètres cubes. Pas de fièvre, pas d'œdèmes, le foie et la rate sont normaux.

Traitement. — Après avoir mis le malade au régime lacté et aux tisanes, devant l'absence de toute indication en dehors de cette oligurie et N... ne voulant pas sortir de la clinique sans avoir subi un

traitement, nous lui faisons trois jours consécutifs. 20, 21, 22 septembre, une injection sous-cutanée de 20 centigrammes d'allylthéobromine. En 24 heures le taux des urines a été porté de 850 à 1.500 centimètres cubes, puis 1.450 les jours suivants.

N... quitte la clinique le 24 septembre, l'élimination des urines a atteint la veille 1.700.

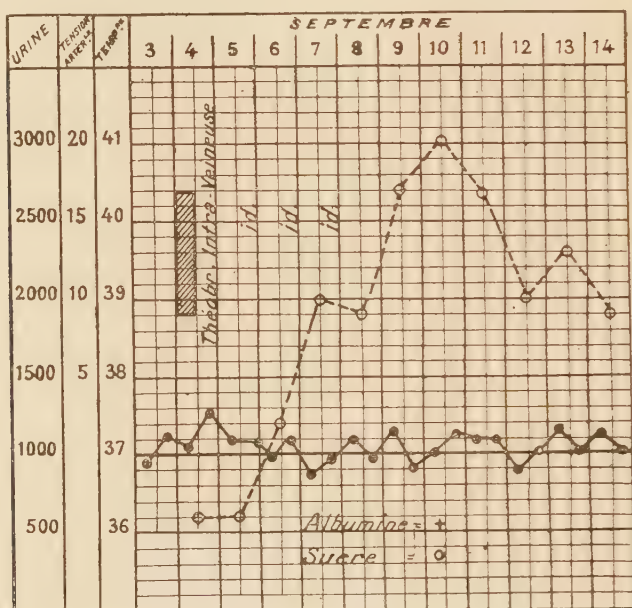
Cette observation nous montre que l'allylthéobromine agit même en dehors de toute lésion cardiaque ou rénale, provoquant l'augmentation de la diurèse.

OBSERVATION XII.

(Hôpital Cochin).

Néphrite chronique avec hypertension.

Mme C..., 54 ans, entre à l'Hôpital pour une poussée aiguë de néphrite chronique.



Observation XI.

Antécédents héréditaires. — Son père est mort paralysé. Sa mère a du rhumatisme déformant.

Antécédents personnels. — Mariée, a deux enfants en bonne santé, la malade a été soignée il y 6 ans pour son albuminurie découverte à l'occasion de palpitations et d'œdème des malléoles.

Maladie actuelle. — Depuis 6 ans, la malade souffre de maux de tête assez violents; elle se plaint en outre de fourmillements dans les jambes, de crampes, elle est essoufflée très rapidement au moindre effort. Ses pieds sont enflés le soir.

Le 3 septembre 1920, la malade présente les symptômes suivants :

Examen du cœur. — A l'auscultation, on entend un bruit de galop à peine perceptible; le cœur est légèrement hypertrophié. La tension artérielle prise au Pachon donne 17 maxima, 9 minima. Le pouls : 80.

A l'examen des poumons : on constate quelques râles de bronchite disséminés.

Examen des urines. — Les urines sont claires, peu abondantes, 600 centimètres cubes par 24 heures; elles contiennent 1 gr. 20 d'albumine et 2 gr. 80 de chlorures par litre.

Les œdèmes ne sont pas très marqués, la malade ayant cessé ses occupations depuis une semaine et gardant un repos absolu au lit. Poids : 67 kilos.

Traitement — Après avoir mis la malade au régime lacté, nous lui faisons une saignée à l'aide de ventouses scarifiées, et le 4 septembre nous commençons les injections intra-veineuses d'allylthéobromine à la dose quotidienne de 40 centigrammes pendant 8 jours consécutifs.

Après ce traitement, nous constatons une amélioration notable.

DATES	QUANTITÉS (En litres)	CHLORURES EN 24 HEURES	ALBUMINE	POIDS	ANNOTATIONS
		(Gr.)	(Gr.)	(Kilogr.)	
3 sept.	0,600	2	1,20	67	} Allylthéobromine intra-veineuse, 0gr. 40
4 —	0,600				
5 —	1,200				
6 —	2,000				
7 —	1,900				
8 —	2,700				
9 —	3,000				
10 —	2,700				
11 —	2,000				
12 —	2,600				
13 —	1,900				
14 —	2,000	7,20	0,20	67,300	

Déshydratation sensible; les œdèmes ont fortement diminué, le poids de la malade est tombé de 67 à 65 kgr. 300.

Les urines se sont élevées à 3 litres.

Le chiffre des chlorures éliminés est passé de 2 grammes à 7 gr. 20 par 24 heures.

Il n'y a plus que des traces d'albumine, 20 centigrammes.

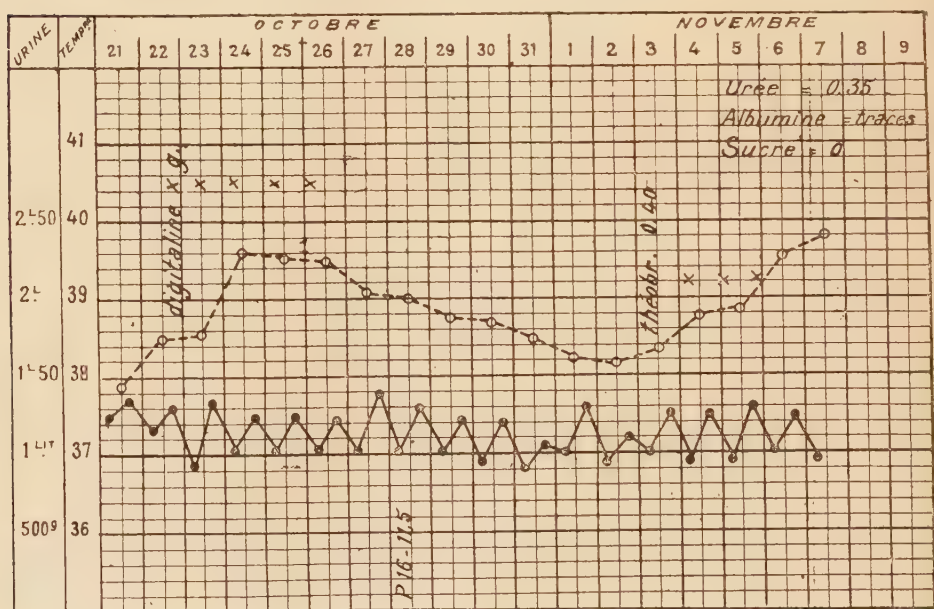
OBSERVATION. XIII

(Service de M. le Dr Comte).

Myocardite.

Mme L... Marie, 50 ans, entre à la Maison de Santé pour tachy-arythmie le 10 Octobre 1920

Antécédents héréditaires. — Ses parents sont morts assez âgés d'affections non déterminées.



Obs. XIII.

Antécédents personnels. — Fièvre muqueuse à 18 ans ayant duré près de 46 jours. Fièvre puerpérale à 22 ans.

Maladie actuelle. — Le début des accidents remonte à 3 mois; à ce

moment, la malade souffre d'essoufflements et de palpitations. Les crises d'oppression, d'abord intermittentes, ne laissent maintenant aucun repos à la malade.

A l'examen, on note le 10 courant une cyanose des extrémités, une dyspnée assez vive; les conjonctives ont une teinte subictérique. Les deux jambes sont œdématisées dans leur tiers inférieur.

L'examen du cœur révèle de la tachy-arythmie, une hypertrophie légère. Tension 16/11,5. Urée : 0,35 par litre.

Aux poumons, nous trouvons de la submatité aux deux bases où l'auscultation fait entendre quelques râles de congestion.

Les urines peu abondantes (750 cmc.) contiennent des traces d'albumine, pas de sucre.

Traitement. — Après quelques jours de repos et de régime lacté exclusif, nous administrons le 13 une purgation à la malade et nous commençons la médication digitalique à raison de cinquante gouttes de la solution de digitaline pendant cinq jours. Mais la diurèse provoquée par ce médicament diminue rapidement et les urines qui s'étaient élevées à 2.500 centimètres cubes redescendent à 1.200 centimètres cubes le 25 Octobre.

Nous complétons alors le traitement à l'aide de l'allylthéobromine dont nous administrons 40 centigrammes pendant 6 jours. Sous l'influence de ce médicament, la diurèse s'élève de nouveau aux environs de 3.000 centimètres cubes; l'état de la malade continue à s'améliorer, les œdèmes ont presque disparu, la respiration est plus aisée et moins fréquente.

Cette observation est à rapprocher de l'observation n° VII; elle nous montre qu'il y a intérêt à ne pas compter exclusivement sur la digitale comme diurétique et qu'il est bon de continuer le traitement par l'allylthéobromine lorsqu'on supprime la digitale.

OBSERVATION XIV

(Service de M. le D^r Courtois-Suffit)

Cirrhose biliaire hypertrophique.

S... Henri, 32 ans entre à la Maison de Santé pour ascite le 17 Juillet 1920,

Antécédents personnels. — Le malade est débardeur, originaire du

Nord, il s'adonne depuis longtemps à la boisson; à part quelques crises gastriques, il n'a jamais eu de maladie très caractérisée

Maladie actuelle. — S... souffre depuis quelques mois de douleurs sourdes dans le côté droit; il se plaint en outre d'un malaise général, de la perte des forces et de dégoût pour tous les aliments. Il dit avoir fréquemment de la fièvre le soir. A l'examen du malade, ce qui frappe tout d'abord est un ictère assez accentué. Cet ictère a débuté il y a trois semaines et la coloration en devient de plus en plus foncée nous dit le malade qui se plaint en outre de violentes démangeaisons aux jambes et à l'abdomen.

L'examen du foie révèle cet organe nettement hypertrophié et débordant de trois travers de doigt les fausses côtes. La rate est perceptible.

A l'examen de l'abdomen, nous trouvons une ascite libre, peu abondante, le ventre n'est pas tendu ni douloureux.

L'analyse des urines ne révèle, ni sucre, ni albumine, les urines, sont rouges, rares et troubles; elles sont peu abondantes 500 grammes.

Les fèces ne sont pas décolorées.

Le cœur est normal, le pouls bat à 80.

L'état général est assez bon; à part les vomissements fréquents, l'anorexie, la faiblesse, le malade ne souffre pas.

Le 20 Juillet, après quelques jours de régime lacté (le lait est coupé d'eau de Vichy, car le malade ne peut le supporter); nous administrons au malade une purgation d'eau-de-vie allemande.

Le 21 Juillet, nous lui donnons 0 gr. 25 de poudre de digitale; ce médicament est continué à la même dose pendant 4 jours.

Pendant ce temps, le volume des urines passe de 500 centimètres cubes à 700 et 800 centimètres cubes.

Le 26 Juillet, nous continuons le traitement à l'aide d'injections intraveineuses d'allylthéobromine à la dose quotidienne de 0 gr. 20, puis 0 gr. 30 pendant 6 jours. Le malade a quelques nausées le 29 Juillet, mais ne vomit pas; il sort de la Maison de santé sur sa demande le 3 Août non guéri.

Au moment de son départ, le volume des urines atteignait 1.500 et 1.600 grammes par jour.

CONCLUSIONS

Etudiant, au point de vue exclusivement clinique, les propriétés thérapeutiques de l'allylthéobromine, nous croyons pouvoir formuler les conclusions suivantes :

I. — L'allylthéobromine est un diurétique de la série xanthique, déchlorurant, de l'ordre de la théobromine.

Elle est soluble dans l'eau donnant une solution de réaction neutre qui peut être injectée sans inconvénients par voie endoveineuse, *intra-musculaire* ou sous-cutanée. La solution peut être également administrée par voie gastrique.

II. — Notre expérimentation a porté sur de nombreux malades et a été poursuivie pendant plusieurs mois ; il résulte des faits que nous avons observés que *l'allylthéobromine s'est toujours montrée aussi efficace que la théobromine ordinaire et dans beaucoup de cas elle nous est apparue nettement supérieure.*

III. — Un des avantages de l'allylthéobromine est la possibilité de faire bénéficier le malade de ce traitement alors même que son estomac est incapable de supporter l'administration de médicaments. On supplée alors à cette intolérance gastrique par l'emploi d'injections sous-cutanées *ou mieux intra-musculaires* et dans les cas où l'on veut agir très vite, d'injections intraveineuses.

IV. — L'expérience clinique nous a également montré que, en raison de son pouvoir diurétique puissant, l'allylthéobromine pouvait être employée à *doses beaucoup moindres* que la théo-

bromine ordinaire et que, dans les cas moyens, les injections intramusculaires de 30 à 60 centigrammes par 24 heures étaient susceptibles de donner des résultats non douteux.

V. — Nous avons administré l'allylthéobromine chez des malades atteints de *néphrite chronique*, après échec de la théobromine ordinaire administrée par la voie buccale, et l'action diurétique ne s'est pas fait attendre.

Chez les *cardiaques*, après un traitement digitalique, nous avons également noté les effets diurétiques de l'allylthéobromine.

Outre ces deux indications primordiales du médicament, nous l'avons accessoirement employé chez des *obèses* afin d'augmenter la diurèse, chez des *pleurétiques* afin de hâter la résorption de l'épanchement et là encore, bien que cette action soit moins évidente, nous avons pu constater qu'elle existe réellement.

VI. — En résumé, l'allylthéobromine nous paraît devoir occuper une place importante dans la série des diurétiques tant par son action nettement supérieure à celle de la théobromine que par la facilité de son administration : en solution ou en injections intramusculaires et même, le cas échéant, intra-veineuses.

Vu : le Président,

G. POUCHET

Vu : le Doyen,

H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

APPELL

BIBLIOGRAPHIE

1887. — *Pharmacology, Therapeutics and Natura Medica* (GRAM).
1899. — *Journal des Praticiens*. Accidents toxiques produits par la théobromine.
1903. — Rapports des courbes d'urine et de poids chez les asystoliques à grands œdèmes (*Société Médicale des Hôpitaux*; 26 juin, CHAUFFARD).
1903. — Mécanisme de l'action diurétique de la théobromine. *Archives de Pharmacodynamie et de Thérapeutique* (VACLAR DE PLANEC).
1903. — La rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque, *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (MERKLEN).
1903. — Effets thérapeutiques de la théobromine, de la digitale et de la caféine. *Journal de Physiologie et de Pathologie générales* (LENOIR et CAMUS).
1904. — Importance de la pesée journalière pour le traitement des malades en puissance d'anasarque. Pouvoir déchlorurant de la digitale et de la théobromine chez les cardiaques et les brightiques, *Lyon Médical. Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (COURMONT et GENET).
1906. — Les diurétiques de la série xanthique, *Presse Médicale* (MARTINET).
1906. — La chlorurémie et la cure de déchloruration. Action déchlorurante de quelques diurétiques, *P. M.* 1903. La cure de déchloruration. Baillière, 1904, *Les Actualités médicales*, 1906 (WIDAL et JAVAL).

1908. — *Précis de Pharmacologie et de Matière médicale* (POUCHET).
1908. — *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie* (RICHAUD).
1911. — *Rapport au 12^e Congrès de Médecine* (PIC).
1911. — Utilité de la théobromine contre l'intoxication mercurielle.
Annales de dermatologie et de syphiligraphie, Tome II,
n° 5 (AUDRY).
1911. — Contribution à l'étude des médicaments diurétiques et spécialement des diurétiques déchlorurants. *Thèse de Lyon* (BELLON).
1912. — De l'action déchlorurante de quelques diurétiques chez le lapin. *Journal de physiologie et pathologie générale* (BONNAMOUR et IMBERT).
1920. — Etude pharmacologique, physiologique et clinique de l'allylthéobromine. *Thèse de Lyon* (RICHARD SAINT-YVES).
1920. — Etude pharmacodynamique de l'allylthéobromine. *Gazette des Hôpitaux*, Paris, 23 Novembre 1920. (M. le PROF. POUCHET).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Introduction	7
La diurèse et les diurétiques.	7
CHAPITRE II. — La théobromine dans la série xanthique.	11
Chimie. Pharmacologie.	11
Avantages et inconvénients	11
CHAPITRE III. — L'allylthéobromine aux points de vue chimique, pharmaco- logique et physiologique.	15
CHAPITRE IV. — Étude clinique de l'allylthéobromine	27
CHAPITRE V. — Observations :	
I. Néphrite chronique avec urémie.	31
II. Ascite et œdèmes.	33
III. Néphrite aiguë et pleurésie bacillaire.	35
IV. Néphrite chronique avec poussée aiguë.	39
V. Urémie avec azotémie (cancer utérin).	40
VI. Néphrite chronique hydropigène.	43
VII. Asystolie	45
VIII. Congestion pulmonaire avec épanchement	47
IX. Sciatique gauche. Obésité.	49
X. Néphrite chronique urémigène.	52
XI. Vertiges.	53
XII. Néphrite chronique avec hypertension.	54
XIII. Myocardite	56
XIV. Cirrhose biliaire hypertrophique.	57
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

COULOMMIERS

Imprimerie E. DESSAINT — 10-20.
